UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1970 — N° 2

ÉTUDE DU MÉTABOLISME DU CALCIUM CHEZ LE RAT CARENCÉ EN IODE

THÈSE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 30 avril 1970

PAR

Alain BARET

PHARMACIEN-CHIMISTE DES ARMÉES

TITULAIRE DE L'ATTESTATION D'ÉTUDES RELATIVES A L'APPLICATION A LA PHARMACIE DES RADIOÉLÉMENTS

né à Sedan (Ardennes), le 14 juillet 1945

Examinateurs de la thèse :

MM. P. BLANQUET, Professeur ..... *Président.*

F. TAYEAU, Doyen honoraire ..... *Juges.*

J. CANELLAS, Professeur ..... *Juges.*

A. BAGHDIANTZ, Professeur ..... *Juges.*

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543528_0002

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1970 — N° 2

ÉTUDE DU MÉTABOLISME DU CALCIUM CHEZ LE RAT CARENCÉ EN IODE

THÈSE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 30 avril 1970

PAR

Alain BARET

PHARMACIEN-CHIMISTE DES ARMÉES

TITULAIRE DE L'ATTESTATION D'ÉTUDES RELATIVES A L'APPLICATION A LA PHARMACIE DES RADIOÉLÉMENTS

né à Sedan (Ardennes), le 14 juillet 1945

Examinateurs de la thèse :

MM. P. BLANQUET, Professeur ..... *Président.*

F. TAYEAU, Doyen honoraire ..... *Juges.*

J. CANELLAS, Professeur ..... *Juges.*

A. BAGHDIANTZ, Professeur ..... *Juges.*

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON EPOUSE,

A MA FILLE,

A MES PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE.

A NOS ANCIENS MAITRES DE L'ECOLE PRINCIPALE du SERVICE de SANTE de la MARINE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE de BORDEAUX.

Hommage respectueux et reconnaissant

° ° °

A tous les collaborateurs de l'Unité 53 et du Service d'Exploration Fonctionnelle par les Isotopes, qui ont contribué si efficacement et si amicalement à l'élaboration de ce travail. Nous tenons à remercier plus particulièrement, M. Gérard COLLIGNON qui nous a toujours prodigué conseils et encouragements ; Mlle Christina BETHOUS, qui a pris une part très active dans la réalisation de ce travail ; Mme Monique ROUAIS, Mlle Anne-Marie MOURA et M. Bernard BASSE-CATHALINAT.

° ° °

A tous les camarades du Service de Santé des Armées.

° ° °

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. BAGHDIANTZ
Professeur de Biochimie à l'Université de TEHERAN
Professeur Associé à l'Université de BORDEAUX
Docteur ès-Sciences
Titulaire de l'Ordre de la Couronne (TADJI - IRAN)
Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur de guider notre travail et, vous nous avez appris à mener un travail de recherches avec méthode et patience.

Votre bienveillance nous a beaucoup touché.

Nous tenons à vous exprimer notre respectueux attachement et notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur J. CANELLAS
Professeur de Pharmacodynamie et d'Hydrologie
Docteur en Pharmacie (Etat)
Licencié ès-Sciences
Officier des Palmes Académiques.

Permettez-nous d'exprimer ici notre profonde reconnaissance pour les enseignements que vous nous avez dispensés pendant nos études de pharmacie

Nous vous remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

Monsieur le Professeur F. TAYEAU
Doyen honoraire de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de BORDEAUX
Professeur de Biochimie Médicale A.
Membre Correspondant de l'Académie
Nationale de Médecine.
Médecin Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Docteur ès-Sciences.
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes Académiques.
Officier de l'Ordre National du Mérite.
Chevalier de la Santé Publique.
Chevalier du Mérite Agricole.
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine.
Officier du Mérite Scientifique
Grand Croix de l'Ordre du Saint-Sépulcre.
Commandeur de l'Ordre National Sénégalais.
Commandeur de l'Ordre National Ivoirien.
Titulaire de l'Ordre Sapasse (1ère Classe) (Iran)
Titulaire (2ème degré) de la Décoration Danesche (Iran)
Docteur Honoris Causa de l'Université de TEHERAN (Iran)

Très sensible au grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse, nous vous remercions du bienveillant accueil que vous nous avez réservé.

Puisse ce travail être la preuve de notre très grand respect.

A NOTRE PRESIDENT de THESE

Monsieur le Professeur P. BLANQUET
Professeur de Physique Nucléaire Appliquée
et Radiobiologie
Docteur ès-Sciences Physiques
Officier des Palmes Académiques
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Visiting Professor de l'Université de Californie
Berkeley - U.S.A

Les trois années que nous avons passées dans votre Laboratoire ont été, grâce à vous une période extrêmement enrichissante tant sur le plan humain que professionnel.

Nous avons été très sensible à la confiance que vous nous avez témoignée dans la conduite de cette thèse.

Que ce travail soit pour vous le témoignage de notre respectueux attachement et de notre profonde reconnaissance.

P L A N

CHAPITRE 1

GENERALITES CONCERNANT LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE.

A/ Les différentes formes de Ca dans l'organisme 2

B/ Métabolisme au niveau de l'os 4

C/ Les voies métaboliques du calcium 10

D/ Régulation humorale et vitaminique 14

CHAPITRE II

LA REGULATION HORMONALE

A/ La parathormone 25

B/ Les hormones folliculaires thyroïdiennes 30

C/ La calcitonine 38

CHAPITRE III

LES TROUBLES DU METABOLISME CALCIQUE AU COURS DES AFFECTIONS THYROIDIENNES.

A/ Maladie thyroïdienne affectant les cellules "C" 73

B/ Maladie affectant les cellules folliculaires 76

CHAPITRE IV

ETUDES EXPERIMENTALES CHEZ LE RAT CARENCE EN IODE.

Première Partie : Calcémie et hypothyroïdie par carence en iode 81

Deuxième Partie : Les bilans au Calcium 45. 86

1/ Le bilan au Calcium 45 chez le rat 87

II/ Résultats 96

III/ Conclusion 100

Troisième Partie : Action de la Calcitonine Exogène 101

Quatrième Partie : Discussion Générale 105

CONCLUSIONS GENERALES 110

CHAPITRE I

GENERALITES CONCERNANT

LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

- 0 -

A/ LES DIFFERENTES FORMES DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

Le calcium est l'électrolyte le plus abondant de l'organisme puisqu'il représente 1,6 % du poids du corps. Sa répartition est très diverse. On le trouve :

1) Dans l'os

sous forme d'un complexe insoluble de phosphates et de carbonates (hydroxyapatite) donnant ainsi au squelette sa solidité. L'os n'a pas seulement un rôle de soutien, c'est un organe vivant qui capte et libère le Ca nécessaire à l'équilibre humoral réglé par des mécanismes multiples.

2) Dans les tissus mous.

le calcium existe en quantité réduite, mais son rôle comme activateur d'enzymes et facteur de perméabilité cellulaire est essentiel.

3) Dans les liquides extra-cellulaires.

le calcium existe sous forme ionisé Ca^{++}

4) Dans les muscles, les tendons, la peau, les viscères et les tissus cellulaires.

5) Dans le sang

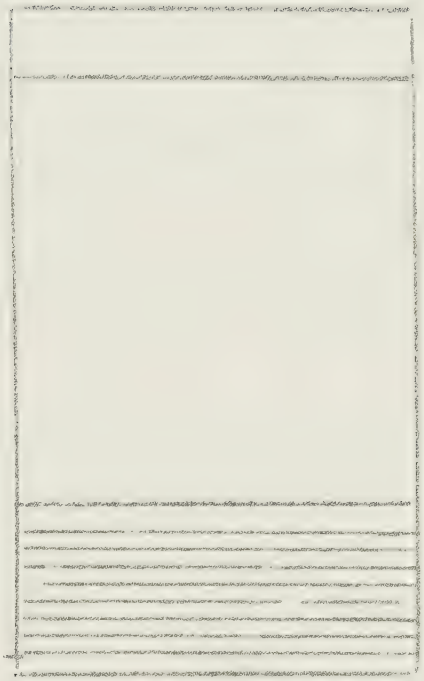
on retrouve le Ca sous deux formes :

- d'une part le Ca^{++} ionisé et le Ca lié à des radicaux acides comme l'acide citrique, formes diffusibles.

- d'autre part, le Ca combiné aux protéines, formes non diffusibles.

Calcium
diffusible
non ionisé

5%



Calcium
ionisé libre

65%

Calcium
lié à
l'albumine

30%

Le maintien de la calcémie à son niveau physiologique de 100 mg °/$_{oo}$ est assuré par un double mécanisme.

- Le plus important est l'équilibre entre la fixation et la libération de calcium de l'os. Grâce à son énorme surface d'échanges avec les liquides extra-cellulaires, le squelette peut à tout moment capter ou libérer de très grandes quantités de calcium, atténuant ainsi considérablement les variations de la calcémie.

- L'autre mécanisme mis en jeu est l'équilibre entre l'absorption intestinale du calcium et les pertes fécales, urinaires et sudorales.

Le fonctionnement correct de ce double mécanisme est assuré par des facteurs humoraux, vitaminiques et surtout hormonaux.

B/ METABOLISME AU NIVEAU DE L'OS

1) Constitution de l'os.

Il est constitué : d'une trame protéique 30 %
d'une nappe minérale 45 %
d'eau 25 %

a) La trame protéique.

Elle comprend :

- les fibres collagènes riches en proline et hydroxyproline, ainsi qu'en glycine, tyrosine et méthionine. Chaque fibre a une largeur de 800 Å et une longueur indéfinie. Elle présente une strie plus sombre ou "nœud" tous les 640 Å.

- la substance fondamentale : formée de protéines et de mucopolysaccharides dont l'acide chondroïtine sulfurique et l'acide hyaluronique appelés substances calcafines.

- Les cellules : Ostéoblastes riches en phosphatase alcaline glycogène, cytochrome oxydase, acides ribonucléiques, dont leur rôle est d'élaborer la substance fondamentale et de fournir de l'énergie et des phosphates indispensables à la minéralisation de l'os. (voir schéma p. 6).

Ostéoclastes . présents dans toutes les zones de résorption de l'os, c'est-à-dire la périphérie.

Ostéocytes · ayant un rôle de nutrition.

Fibrocytes ayant un rôle de soutien

Chondrocytes · augmentant la croissance. enchondrale.

b) La nappe minérale .

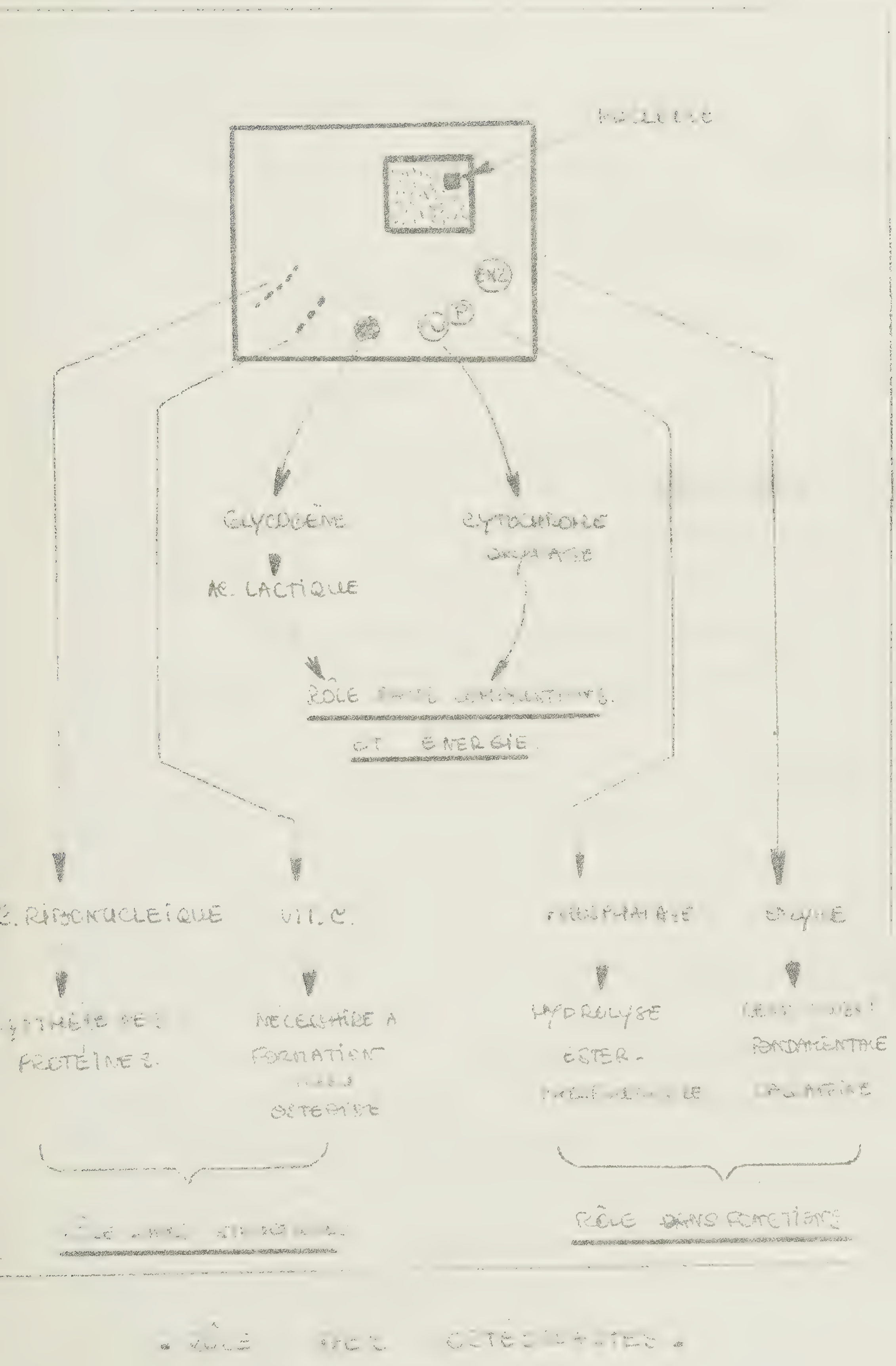
Elle est essentiellement formée de calcium et de phosphore. Le rapport $\frac{Ca}{P} = 2,2$

On y trouve aussi des carbonates, du sodium, du magnésium, du potassium, des chlorures et des citrates.

Les spectres de diffraction aux rayons X ont montré que le cristal osseux était un cristal d'Hydroxyapatite reposant sur la fibre collagène et baignant dans une solution sur-saturée. Sa surface est considérable par rapport à sa masse, ce qui explique l'importance des échanges à son niveau.

Deux catégories d'échanges ont lieu au niveau du cristal

- échange lent au niveau du cristal profond.
- échange rapide au niveau du cristal de surface et de la coque d'hydratation externe.


GLYCOGÈNE
AC. LACTIQUE
CYTOCHROME
ÉNERGIE
A. RIBONUCLEIQUE
PROTÉINES.
VIT. C.
NECESSAIRE A
FORMATION
HYDROLYSE
ESTER -
FONDAMENTALE
RÔLE DANS FONCTIONS

2) Métabolisme phospho-calcique au niveau de l'os.

Les études isotopiques ont montré que les sels phospho-calciques étaient constamment renouvelés au niveau de l'os.

Le tissu osseux est le siège de deux processus :

- Ostéogénèse.
- Ostéolyse.

a) Ostéogénèse

Elle comprend plusieurs stades :

- Formation de la matière protéique préosseuse par transformation de la substance fondamentale qui s'enrichit en acide chondroïtine sulfurique et devient ainsi capable de fixer le calcium.

- Minéralisation de la matière protéique et formation du Nucléus (embryon du cristal osseux), il s'agit ici d'une étape active demandant beaucoup d'énergie.

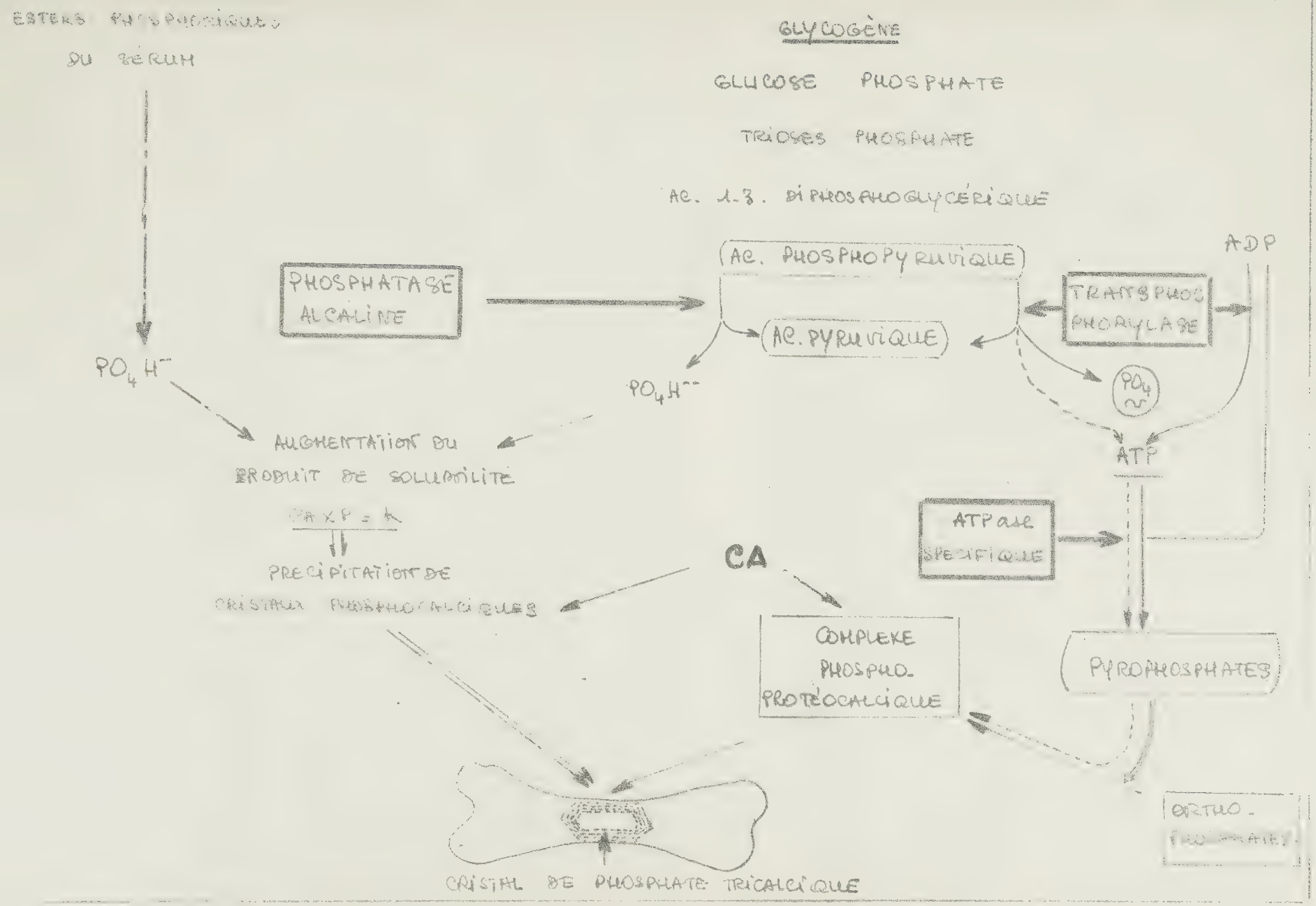
Plusieurs théories ont été émises quant à la libération des phosphates actifs et à leur fixation sur la trame.

Pour ROBINSON (166) ils sont dissociés à partir des esters phosphoriques des glucides du sang.

Pour GUTMAN (78) ils proviennent également de la dégradation du glycogène intra-osseux.

Pour CARTIER (29) la libération des phosphates est essentiellement utilisée pour produire de l'ATP et l'hydrolyse de l'ATP fournit l'énergie nécessaire à la précipitation du cristal.

Enfin, les travaux de GLIMCHER et KRANE (70) suggèrent que c'est le phosphore et non de calcium qui joue le rôle d'iniciateur de la cristallisation. (voir schéma p. 8)



- FORMATION DU CRISTAL OSSEUX -

Les conditions nécessaires à la nucléation sont nombreuses : Il faut :

- un produit Ca x P supérieur à 3 000
- un pH neutre car l'acidose inhibe la précipitation.
- la présence de phosphatase alcaline, de glycogène et de vitamine C, favorisant la synthèse d'hydroxyproline.

- La croissance du Cristal

Sous la dépendance de phénomènes physico-chimiques grâce à l'énergie dégagée par la réaction précédente et grâce au fait que les cristaux baignent dans une solution sur-saturée.

b) Ostéolyse.

C'est la destruction de la matrice protéique et du cristal. Elle peut revêtir trois aspects :

- Biochimique : grâce aux sécrétions enzymatiques des ostéoclastes (collagénases et protéases) NICHOLS (140) ainsi qu'aux enzymes dépolarisants. L'hydroxyproline est le témoin de cette ostéolyse.

- Physico-chimique : étudié par NEUMAN (130) MARSHALL (117), JEFFRAY et BAYNE (92). Les échanges minéraux sont de deux ordres :

Les uns rapides, entre les ions des espaces extracellulaires et ceux de l'atmosphère péricristalline.

Les autres lents, entre les ions des cristaux eux-mêmes. Les ostéons jeunes, à haute activité métabolique, remplacent les ostéons vieillis.

- Vasculaire : il intéresse à la fois les trames protéique et minérale. Il s'agit d'une résorption continue non soumise aux besoins immédiats de l'organisme en phosphore et calcium.

En résumé, il existe deux sortes d'ostéogénèse :

- - l'une biochimique aboutissant à la nucléation
- - l'autre physico-chimique qui gouverne la croissance du cristal.

Il y correspond trois sortes d'ostéolyse :

- la première biochimique
- la deuxième physico-chimique
- la troisième vasculaire.

Il y a théoriquement équilibre entre ostéogénèse et ostéolyse. Les échanges sont beaucoup plus rapides chez le jeune en croissance, cependant, ils restent importants chez l'adulte.

C/ LES VOIES METABOLIQUES DU CALCIUM

Nous étudierons successivement les besoins en calcium de l'organisme, l'absorption intestinale, les pertes urinaires, intestinales et sudorales.

1) Besoins journaliers en Ca

Ils sont de 400 à 800 mg/jour chez l'adulte normal. Ils sont plus importants pour l'enfant en cours de croissance et pour la femme enceinte, surtout après le 6ème mois de grossesse.

Les fromages, le lait, les œufs, les légumineuses et les fruits secs sont les aliments les plus riches en calcium, sans oublier certaines eaux minérales.

2) Absorption intestinale.

Les tests d'absorption intestinale utilisant le ^{45}Ca ont permis de préciser qu'environ la moitié du calcium ingéré était absorbé. Différents facteurs influencent cette absorption intestinale.

- Le plus important est la Vitamine D.

Chez le rat rachitique, l'administration de vitamine D_2 augmente l'absorption intestinale considérablement. (MILHAUD & Coll.) (131).

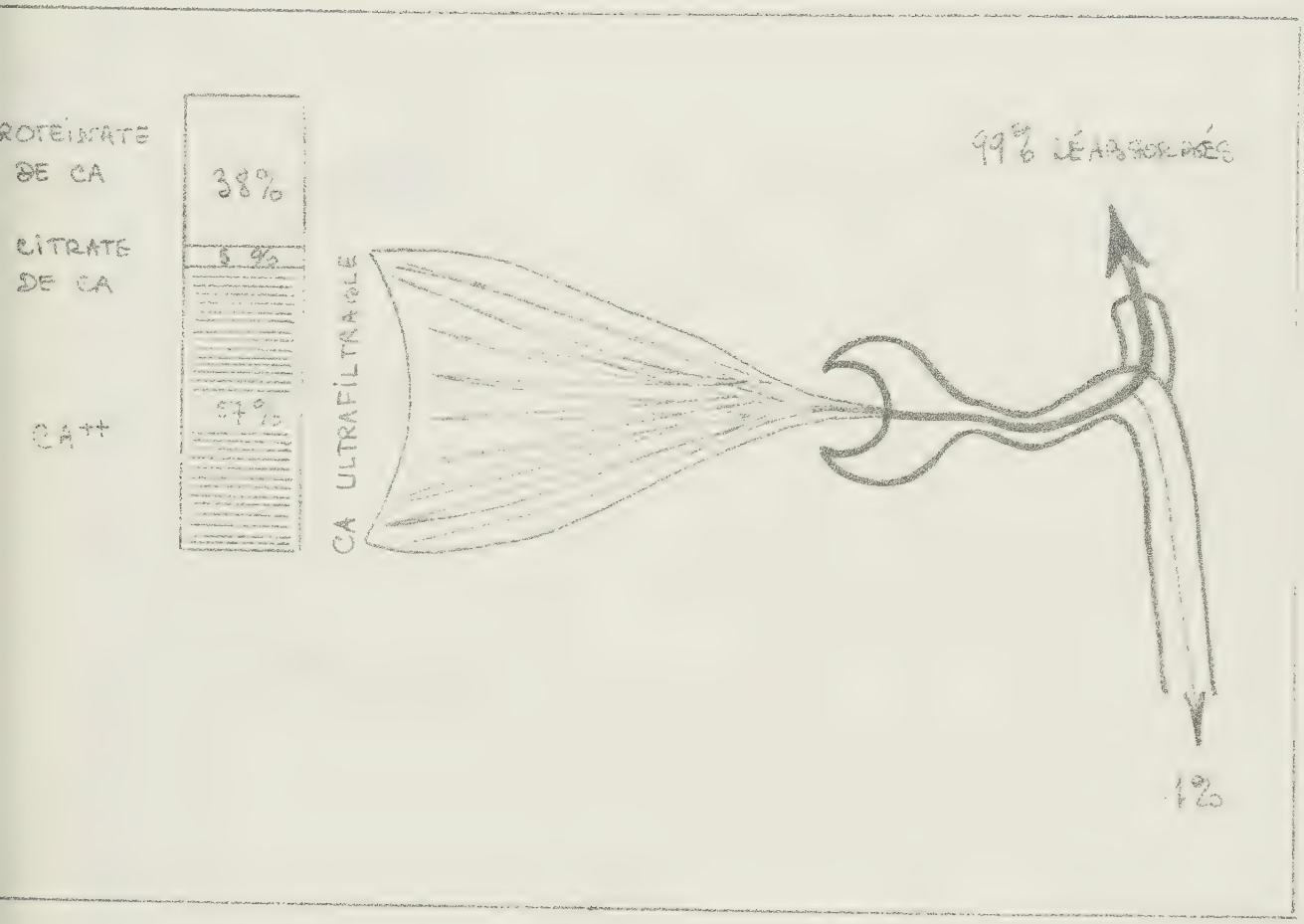
- La parathormone l'augmente également, mais dans une moins grande proportion (RASMUSSEN) (157).

- L'absorption du calcium s'adapte de façon progressive à la quantité de calcium ingérée, diminuant quand le régime devient hypercalcique, au contraire augmentant s'il devient hypocalcique. Ce phénomène d'adaptation lente est mal connu.

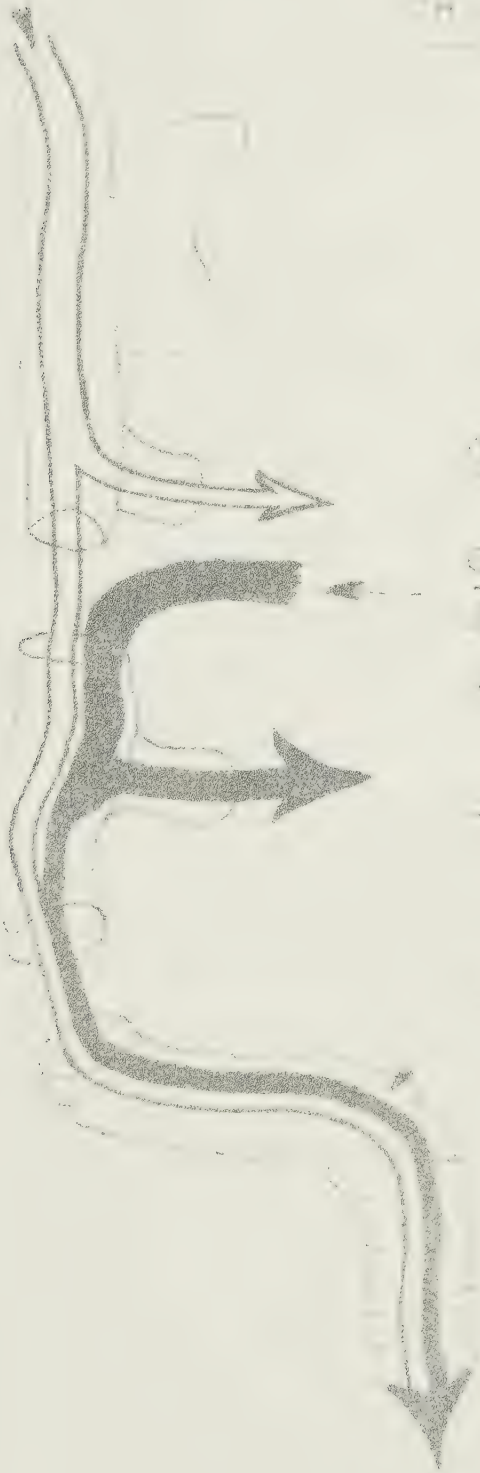
- Enfin, le rapport $\frac{Ca}{P}$ de l'alimentation intervient également. S'il est supérieur à 3, l'absorption des phosphates peut être diminuée.

3) Pertes intestinales.

Le calcium fécal comprend non seulement le calcium alimentaire non absorbé, mais également la partie du calcium des sécrétions digestives non réabsorbé, c'est-à-dire le calcium endogène fécal. (voir schéma p. 12).



MESURÉS LES FRACTIONS ULTRAFILTRABLES DU CA
MESURE TRADITIONNELLE DE LA BIODISPONIBILITÉ



4) Pertes urinaires.

a) Mécanisme.

La calciurie est le résultat d'un mécanisme rénal de filtration-réabsorption.

Seul le calcium diffusible non lié aux protéines peut être filtré par le glomérule.

La réabsorption tubulaire porte sur 97 % du calcium filtré, ce qui explique la faiblesse de la calciurie par rapport à l'élimination des autres électrolytes.

Cette réabsorption fait appel à un mécanisme actif, puisqu'elle est inhibée par la phloridzine, le dinitrophénol et l'azide de sodium. D'autre part, elle intéresse surtout le calcium ionisé, ce qui explique que le calcium urinaire soit pour 8/10 formé de Ca complexé et pour 2/10 seulement de calcium ionisé. L'existence d'un taux de réabsorption maximale du Ca est discutée.

Le problème d'une sécrétion éventuelle de calcium dans le tube distal est discuté. BRONNER et THOMPSON (25) ont montré après l'injection simultanée de créatinine et de ^{45}Ca dans l'artère rénale du chien, que le ^{45}Ca apparaissait dans l'urine avant la créatinine. Mais ce fait n'a pas été confirmé chez l'homme.

b) Facteurs influençant la calciurie.

- l'apport alimentaire
- les saisons
- la parathormone

- La vitamine D
- La calcémie et le calcium ultra-filtrable.
- l'hormone thyroïdienne.

Ces différentes influences sont discutées lors de l'étude particulière de chacun de ces facteurs.

5) Le calcium sudoral.

Dans les conditions normales de température, les pertes sudorales de calcium seraient de 150 mg/jour chez l'homme. Si elles peuvent être négligées chez l'adulte, elles sont par contre appréciables chez le nourrisson.

D/ REGULATION HUMORALE ET VITAMINIQUE.

1) Régulation humorale.

Nous avons vu que le calcium sanguin se trouve sous trois formes :

- le calcium ionisé (forme fonctionnelle).
- le calcium combiné aux citrates (forme de transfert)
- le calcium lié aux protéines (forme de réserve).

La répartition du calcium humoral entre ces trois formes dépend de nombreux facteurs, dont les plus importants sont : les protéines, le phosphore, l'acide citrique, ainsi que le magnésium et le strontium.

a) Les protéines.

Depuis les travaux de RONA et TAKAHASHI (167), on sait qu'une importante fraction de calcium sanguin est liée, pour une grande partie aux protéines plasmatiques, et surtout à l'albumine (0,7 mg de Ca pour 1 g d'albumine) et très peu aux globulines.

- La proportion de calcium protéique dépend de nombreux facteurs, en particulier du pH : l'acidose plasmatique provoque une baisse du calcium protéique, l'alcalose une hausse.

- Il existe des relations entre les métabolismes des protéines et du calcium. Le normogramme de MAC LEAN et HASTINGS a tenté de les représenter de façon très imparfaite.

Par contre, on connait l'importance des insuffisances protéiques dans certaines ostéoporoses.

b) Le phosphore

Le métabolisme du calcium et du phosphore se rejoignent au niveau de l'os et du rein.

1) Au niveau de l'os.

HOWLAND et CRAMER (89) ont suggéré que la croissance du cristal osseux dépendait du produit (Ca)x(P) qui doit être supérieur à 3 000.

L'influence du rapport $\frac{(Ca)}{(P)}$ sur l'activité parathyroïdienne est également connue.

D'autre part de nombreux travaux effectués in vitro ont montré l'action du pyrophosphate :

- sur la précipitation du phosphate tri-calcique (51) (49).
- sur la croissance du cristal (108)(52)
- sur la résorption osseuse (50).

In vivo, le pyrophosphate pourrait se comporter comme une substance régulatrice en limitant la croissance du cristal osseux et en

retardant la résorption.

Sa concentration dépend de l'activité enzymatique : pyrophosphatases acides et alcalines (31) et phosphatases (46).

2) Au niveau rénal

Une absorption élevée du phosphore entraîne une baisse de la calcémie et inversement. Ceci est particulièrement visible chez l'enfant.

c) L'acide citrique.

L'acide citrique a la propriété de complexer le calcium et de le rendre physiologiquement inactif. Le calcium est ainsi protégé de toute interaction et ses mouvements entre l'intestin, l'os et le rein sont facilités.

1) Au niveau intestinal.

L'acide citrique favorise l'absorption du calcium.

2) Au niveau osseux.

Il favorise l'ostéogénèse par formation de complexes insolubles avec le phosphate tricalcique et l'hydroxyapatite.

L'action de l'acide citrique sur l'ostéolyse est plus complexe. Expérimentalement, une injection intra-veineuse de citrate de soude provoque un syndrome ostéolytique. Il semble que le mécanisme responsable soit une chélation.

3) Au niveau rénal.

Les citrates interviennent pour solubiliser les sels de calcium dans l'urine.

d) Le magnésium et le strontium.

Le magnésium entre en compétition avec le calcium aux niveaux intestinal et rénal. Le strontium a un métabolisme proche de celui du calcium : on l'utilise d'ailleurs comme traceur.

2) Régulation vitaminique

A/ VITAMINE D

Elle exerce une influence considérable sur le métabolisme phospho-calcique. Son utilisation comme test d'exploration ainsi que son dosage biologique ont permis d'éclaircir son mécanisme d'action et ses effets phospho-calciques.

1) Les sources

Deux principales : animale
végétale.

a) animale (vitamine D_3)

La source essentielle en D_3 chez l'homme est endogène : elle provient de la photosynthèse cutanée qui s'effectue à partir du cholestérol en deux temps :

- Deshydrogénation du cholestérol dans le foie ou dans la paroi intestinale en "7 Déhydrocholestérol".

- Sous l'action des U.V. on a ouverture du cycle au niveau des C_9 et C_{10} et transformation du groupement CH_3 du C_{10} en CH_2.

L'apport exogène alimentaire est faible. On la trouve surtout dans les foies de morue et d'halibut, et à un moindre degré dans les protéines animales, le lait et les graisses.

b) végétale (vitamine D_2 ou calciférol).

Elle est obtenue par irradiation de stérols comme l'ergostérol.

2) Le métabolisme.

La teneur en vitamine D des sérums normaux est de : 2 U.I. /millilitre.

La vitamine D circulante provient soit de la peau, soit de l'intestin où la bile est essentielle à son absorption.

Elle est stockée surtout au niveau du foie, des surrénales, du rein, de l'intestin grêle et du squelette.

Son élimination se fait directement par voie fécale mais surtout indirectement après avoir suivi le cycle entéro-hépatique.

Les travaux de KODICEK (105) utilisant la vitamine D marquée ont montré :

- L'élimination fécale de la vitamine D
- La destruction presque totale dans le foie.

3) Action physiologique

Elle agit à tous les niveaux de la régulation tissulaire du métabolisme calcique c'est-à-dire de l'intestin, de l'os et du rein.

a) Action intestinale

Les bilans calciques chez le rat rachitique mettent en évidence une chute de l'absorption intestinale du calcium (MILHAUD) (131). Cette action de la vitamine D est connue depuis longtemps, surtout grâce aux travaux de TELFER (188) et depuis ces dernières années, son mécanisme a été précisé par des expériences employant le ^{45}Ca.

Le mécanisme de l'action de la vitamine D est discuté. HARRISON et HARRISON (82) pensent qu'elle favorise le transport passif du Ca en augmentant la perméabilité de la muqueuse intestinale. WASSERMAN & Coll.(194) ont suggéré qu'elle agissait par l'intermédiaire d'un transporteur hypothétique, facilitant l'absorption passive du Ca. D'autres auteurs (173), au contraire pensent que la vitamine D permet le transport actif du Ca, l'énergie nécessaire étant fournie par la phosphorylation oxydative. Enfin, HOLDSWORTH (88) croit que la vitamine D diminue le Ca endogène fécal.

b) Action osseuse

On a longtemps pensé que la vitamine D à doses faibles, augmente l'accrétion osseuse. Ce n'est que plus tard que son effet ostéolytique a été mis en évidence. (Travaux de GYORGY) (80) et (MAC LEAN) (115) . Les travaux de CARLSON et LINDQUIST (28) montrèrent ensuite que le calciférol joue un grand rôle dans l'homéostasie du Ca grâce à cette action osseuse. Ainsi, des rats soumis à un régime pauvre en calcium et recevant de la vitamine D conservent une calcémie normale, alors que ceux ne recevant pas de vitamine, deviennent hypocalcémiques.

Il paraît donc difficile d'expliquer en même temps les deux actions antagonistes de la vitamine D au niveau de l'os.

Comment peut-elle favoriser simultanément l'ostéogénèse et l'ostéolyse ?

Tout dépend de l'état de l'os :

- Chez l'enfant rachitique, il y a beaucoup de tissus ostéoïdes, la fixation sera prédominante.
- En revanche, chez l'individu en hypervitaminose D, il n'y a pas de tissus ostéoïdes et l'effet ostéolytique se manifestera.
- Chez l'individu normal, ces deux facteurs s'équilibrent.

c) Action rénale.

La vitamine D augmente la calciurie en raison des apports et de l'ostéolyse augmentés. Une action directe sur le rein est discutée. A doses faibles, et chez l'enfant rachitique, elle semble abaisser la calciurie, semblant ainsi augmenter la réabsorption tubulaire (GRAN) (72). A doses fortes, elle est hypercalciurique, semblant ainsi diminuer la réabsorption tubulaire.

Mais, malgré la fixation rénale de la vitamine D la guérison des troubles rénaux des rachitiques par la vitamine et son effet sur les mitochondries rénales, cette action directe n'est pas sûre.

d) Action humorale

Un rat, soumis à un régime prérachitigène, c'est-à-dire sans vitamine D, mais avec des quantités normales de Ca et de P, devient hypocalcémique par suite :

- de la diminution de l'absorption intestinale.
- d'une hypo-ostéolyse.

(Nous avons vu en effet, que la vitamine D joue un rôle dans l'ostéolyse physiologique).

Mais ce rat n'en deviendra pas rachitique pour autant (105) : il faut pour cela un régime déséquilibré en Ca et P. Le rapport $\frac{Ca}{P}$ devra être supérieur à 4.

e) Action glandulaire.

VITAMINE D - PARATHORMONE

L'administration de PTH au rat thyroparathyroïdectomisé augmente l'absorption intestinale du calcium (36). Mais cette action est nulle en cas d'hypovitaminose D (SCHACHTER) (172). La PTH agit donc par l'intermédiaire de la vitamine D.

Au niveau osseux, la vitamine D et la PTH ont toutes deux une double action ostéogénétique et ostéolytique ; mais la mobilisation du calcium par la PTH n'est pas possible sans vitamine D.

La PTH reste active sur le rein du rachitique.

VITAMINE D - CORTISONE

Il existe un certain antagonisme entre les actions de la vitamine D et de la cortisone.

Au niveau intestinal, la cortisone diminue l'absorption calcique.

Au niveau osseux, l'interaction vitamine D-Cortisone semble se faire par l'intermédiaire des citrates ; la vitamine D étant hypercitrémiante et la cortisone hypocitrémiante. Mais cette question est encore obscure.

B/ VITAMINE A - VITAMINE C

La carence en vitamine A entraîne une hypertrophie du cartilage du jeune rat ainsi qu'une hyperostéoblastose et une interruption des processus de remodelage.

La vitamine C permet la synthèse de l'hydroxy-proline.

CONCLUSION

Nous avons rapidement étudié dans ce chapitre le métabolisme du calcium, mais nous n'avons envisagé que la régulation humorale et vitaminique.

Tous les mécanismes décrits font ressortir la complexité de ce métabolisme dont l'aspect dynamique est extrêmement important.

0

0 0

CHAPITRE II

LA REGULATION HORMONALE

- 0 -

Jusqu'à ces dernières années, on pensait que la parathormone, grâce à son action osseuse, était pratiquement seule responsable du maintien de la calcémie à son niveau de $\pm$ 100 mg °/$_{oo}$.

Mais en 1962, une autre hormone : la CALCITONINE qui agit de façon contraire à la parathormone sur la calcémie, fut découverte par COPP ; l'origine thyroïdienne de la calcitonine conduisit de nombreux auteurs à étudier, non seulement ses effets, mais également ceux des hormones folliculaires iodées.

Nous étudierons successivement :

- la parathormone
- les hormones folliculaires
- la calcitonine.

A/ - LA PARATHORMONE

1) GENERALITES :

a) Les parathyroïdes :

La parathormone est sécrétée par les glandes parathyroïdes en nombre variable de 2 à 6 suivant les espèces, le plus souvent 4, deux inférieures et deux supérieures, situées au voisinage de la trachée et irriguées par l'artère thyroïdienne inférieure.

L'origine embryologique des cellules parathyroïdiennes est l'endoderme ainsi que les 3° et 4° poches pharyngées. (**142**).

b) Purification :

Les premiers extraits furent obtenus en traitant les parathyroïdes de bœuf par de l'HCl à chaud. Par la suite, RASMUSSEN et CRAIG (158) ainsi que AURBACH et POTTS (151) se sont attachés à purifier cette hormone.

Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique d'un PM d'environ 9 000.

c) Unité :

L'unité USP de parathormone est le 1/100° de la quantité de substance qui, injectée par voie sous-cutanée chez un chien de 10 à 12 kg, provoque une hausse de la calcémie de 1 mg/100 ml en 16 heures.

D'autres méthodes ont été proposées pour titrer les préparations de parathormone : elles utilisent l'excrétion urinaire du ^{45}Ca et du P chez le rat parathyroïdectomisé.

Des essais basés sur les effets osseux de la parathormone ont également été mis au point par RAISZ (155).

Enfin, TASHJIAN & Coll. (186) ainsi que BERSON & Coll. (21) ont utilisé des méthodes immunologiques ou radioimmunologiques.

II) ACTION PHYSIOLOGIQUE

Troubles observés au cours du déséquilibre hormonal :

- l'hypoparathyroïdie entraîne :
  - une hypocalcémie puis une tétanie.
  - une hyperphosphorémie
  - une baisse de la calciurie et de la phosphaturie.
- l'hyperparathyroïdie entraîne :
  - une hypercalcémie
  - une hypophosphatémie.
  - une augmentation de la calciurie et de la phosphaturie.

Le stimulus de la sécrétion est l'hypocalcémie.

La PTH est donc hypercalcémiante.

Cette action est la conséquence de ses effets sur l'intestin, l'os et le rein.

a) Action intestinale

Les bilans calciques effectués chez les hyperparathyroïdiens montrent une absorption intestinale accrue. Lors du chapitre précédent, nous avons vu que la vitamine D était nécessaire à cette action.

b) Action osseuse :

Il apparaît aujourd'hui que la PTH agit au niveau de l'os à la fois sur l'ostéogénèse et sur l'ostéolyse.

- action ostéolytique :

MAC LEAN et URIST (116) suggèrent que l'organisme se défend contre l'hypocalcémie grâce à deux mécanismes :

. le premier, physico-chimique, maintient la calcémie à un taux de 70 mg/l. Il s'agit d'un dispositif de première urgence assuré par des phénomènes d'échanges rapides entre les différents compartiments du calcium.

. le second, hormonal et vitaminique, maintient la calcémie à son niveau physiologique de 100 mg/l.

Ceci explique que la calcémie du rat thyroparathyroïdectomisé supplémenté en thyroxine, s'établisse à 70 mg/l. *

De très nombreuses études ont démontré que la PTH était hypercalcémiante grâce à son action ostéolytique (14) (64).

N.B. Nous reviendrons sur ces notions très importantes dans le cadre de ce travail dans un chapitre ultérieur.

Le rôle de la PTH est donc principalement de désorganiser la structure du cristal osseux. Elle entraîne dans le sang le calcium et le phosphore (132), les mucopolysaccharides et l'hydroxyproline (16) : il s'agit d'une action directe.

Le mécanisme de cette ostéolyse est discuté : NEUMAN & Coll. (138) pensent que le phénomène premier est la chélation du calcium par l'acide citrique dont l'oxydation serait retardée. La destruction de la substance fondamentale serait secondaire.

- action sur l'ostéogénèse.

Elle fut longtemps négligée. Cependant, les bilans calciques et l'anatomo-pathologie de l'os effectués chez les hyperparathyroïdiens mettent en évidence une ostéogénèse accrue. Les expériences de SELYE (171), MAC LEAN et URIST (116) montrent que la prédominance des effets ostéoblastiques et ostéoclastiques dépend du rythme et des doses de PTH administrées.

Cette double action ostéolytique et ostéogénétique a été démontrée également chez le rat en équilibre isotopique avec le calcium 45 par WEIKEL et NEUMAN (195) : ils ont trouvé que la radioactivité spécifique de l'os n'est pas modifiée par l'injection d'extraits parathyroïdiens. De plus l'injection de PTH au rat thyroparathyroïdectomisé supplémenté en T_4, provoque un retour à la normale à la fois de l'ostéogénèse et de l'ostéolyse (9).

c) Action rénale :

L'hyperparathyroïdie s'accompagne toujours d'hypercalciurie. Mais le phénomène primitif reste l'hypercalcémie et l'augmentation de la fuite urinaire n'en est que la conséquence.

Bien plus, de nombreux auteurs ont mis en évidence l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium sous l'influence de la parathormone.

Ainsi, KLEEMAN & Coll. (101) constatent :

- d'une part, que la clearance rénale du Ca diffusible s'élève en même temps que la quantité de calcium filtré.

- d'autre part que, pour toute quantité de calcium filtré, la clearance est d'autant plus basse que le niveau d'activité parathyroïdienne est plus important.

Par contre, la parathormone diminue la réabsorption tubulaire du phosphore, ce qui permet d'expliquer son effet hypophosphatémiant.

CONCLUSION

La parathormone est hypercalcémiante, grâce à son action osseuse, mais ses effets s'exercent également sur le rein et l'intestin.

Elle agit donc sur le métabolisme calcique dans son ensemble et elle contribue au maintien d'un turn-over élevé.

B/ LES HORMONES FOLLICULAIRES THYROIDIENNES

Les cellules folliculaires thyroïdiennes constituent le mieux connu des systèmes endocriniens. Leur connaissance a reposé sur les relations existant entre la glande thyroïde et le métabolisme de l'iode.

Au point de vue historique, trois étapes principales doivent être citées :

- 1) Mise en évidence de l'I_2 par BAUMANN en 1896
- 2) Découverte de la thyroxine par KENDALL en 1915
- 3) Détermination de sa structure chimique par HARRINGTON en 1926.

Depuis, l'emploi de l'I_2 radioactif a permis de préciser davantage le métabolisme iodé : l'I_2 absorbé par l'intestin existe dans le sang à l'état d'iodure.

Trois voies métaboliques règlent sa concentration :

- 1) Diffusion dans les espaces extra-cellulaires
- 2) Elimination rénale
- 3) Captation par la thyroïde.

Au point de vue histologique, l'unité sécrétrice de thyroxine est le follicule qui comprend les cellules épithéliales (thyréocytes) entourant la colloïde.

1) LE CYCLE de l'IODE

A - L'élaboration thyroïdienne des hormones principales se déroule en quatre étapes :

- captation des iodures par la glande
- oxydation des iodures
- incorporation de l'iode sur la tyrosine et condensation des iodotyrosines.
- stockage des hormones dans le colloïde intravésiculaire.

a) captation des iodures.

L'iode circulant sous forme d'iodures est capté par la thyroïde et il est concentré dans un véritable 'piège à iode" par un mécanisme cellulaire actif (pompe à iode).

b) oxydation des iodures.

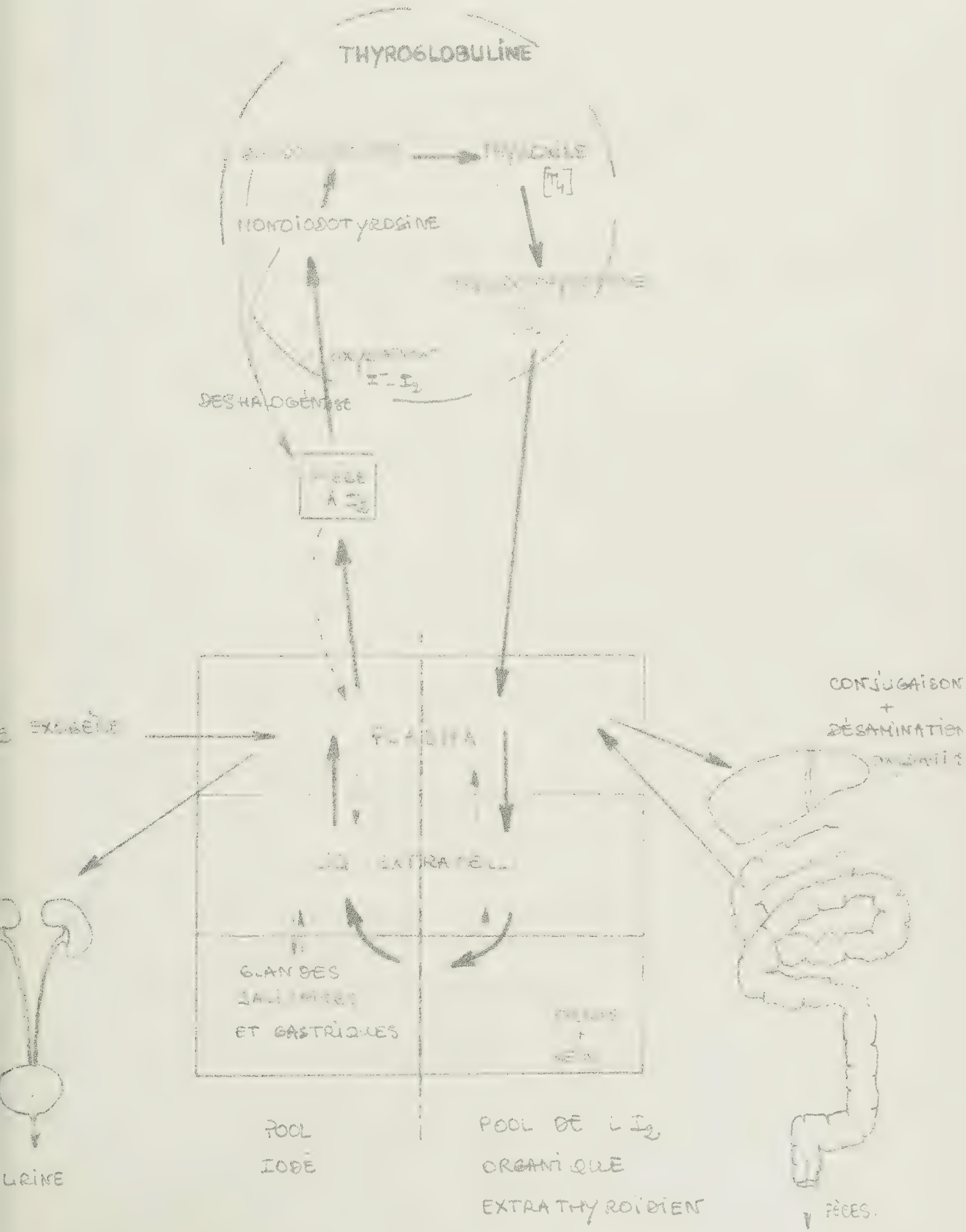
L'iodure capté est oxydé en iode métalloïdique grâce à un système enzymatique faisant intervenir des peroxydases, des cytochrome-oxydases et des enzymes spécifiquement thyroïdiens.

c) Incorporation de l'iode sur la tyrosine.

L'iode métalloïdique rencontre une protéine d'un poids moléculaire de 700 000 particulièrement riche en tyrosine : la thyroglobuline.

- L'iode se fixe sur la tyrosine ce qui conduit à la monoiodotyrosine et à la diiodotyrosine.

LE CYCLE DE L'IODE (SELON PERSON)



- Les iodotyrosines se condensent et donnent naissance aux thyronines, hormones physiologiquement actives : thyroxine ou tetra-iodothyronine, triiodothyronine et diiodothyronine.

d) Stockage.

Toutes ces thyronines sont incluses dans la thyroglobuline qui remplit la lumière des follicules thyroïdiens.

B - Utilisation de ces hormones

Après la dégradation de la thyroglobuline sous le contrôle de la pituitaire, les amino-acides iodés physiologiquement actifs sont libérés et passent dans le sang.

Ils y circulent liés à une protéine plasmatique : la "Thyroxin binding-globulin", ce qui permet leur distribution dans les tissus. La dégradation métabolique des hormones thyroïdiennes dans les tissus libère éventuellement l'iode qui rejoint le pool iodé et le cycle se répète.

2) REGULATION DE LA SECRETION

De nombreuses données cliniques et expérimentales permettent d'attribuer à la TSH, gluco-protéine sécrétée par les cellules basophiles de l'antéhypophyse, le rôle de régulateur de la fonction thyroïdienne. La TSH peut être décelée dans le sang et son dosage se fait par des tests biologiques ou mieux radioimmunologiques.

a) Action de la TSH

Du point de vue histologique, elle diminue la colloïde et augmente la hauteur des cellules épithéliales du follicule thyroïdien.

Du point de vue bio-chimique, elle stimule toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ainsi que la protéolyse de la thyroglobuline.

b) Régulation de la sécrétion de TSH

Elle fait intervenir un double mécanisme :

- au niveau périphérique elle est réglée par le mécanisme bien connu du "Feed-Back" : une baisse du taux des hormones circulantes stimule la sécrétion de TSH et inversement.

- régulation centrale : le médiateur hypothalamique de la sécrétion TSH est le TRF (thyreotrophin releasing factor)isolé par culture de tissus.

BLANQUET & Coll. (22) ont montré que "le niveau auquel fonctionne la thyroïde est très probablement ajusté par l'hypothalamus antérieur puisque, lorsqu'on coupe ces connexions avec l'hypophyse, on se retrouve à un niveau intermédiaire tant au point de vue du stockage de l'I_2, de l'hormonogénèse ou de la sécrétion des hormones dans le sang".

3) EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES HORMONES FOLLICULAIRES IODEES

Les effets de la thyroïdectomie sur la croissance et le squelette sont connus depuis très longtemps. Ils sont la conséquence de l'action des hormones folliculaires iodées, sur le métabolisme calcique.

A - Action sur la croissance et le squelette.

Plusieurs aspects peuvent être envisagés.

Il est connu depuis très longtemps que la thyroïdectomie entraîne un retard de la maturation de nombreux tissus : nerveux, musculaires, collagènes et surtout osseux.

Dans l'hypothyroïdisme le degré de ce retard dépend de l'âge auquel a débuté la maladie, de la gravité du trouble et de sa durée.

a) Action sur la morphogénèse.

On observe :

- une dysgénésie épiphysaire mise en évidence par les radiographies.

- un arrêt de la croissance en longueur dû à l'action sur le cartilage de conjugaison.

- les signes de maturation retardée peuvent être observés également sur les os du crâne de l'enfant hypothyroïdien, fermeture des fontanelles et soudure des os crâniens retardées. La colonne vertébrale est également touchée, en particulier les vertèbres lombaires.

Tous ces signes sont visibles radiologiquement : les centres d'ossification des petits os, qui normalement se développent d'une façon concentrique à partir d'un centre dense et homogène, apparaissent comme une masse fragmentée. Les centres d'ossification des cartilages épiphysaires sont dispersés et nombreux. On peut rassembler ces centres en administrant de l'hormone thyroïdienne.

Les anomalies les plus graves apparaissent à la hanche ainsi qu'aux épiphyses de la tête du fémur.

b) Anomalies de la selle turcique.

La selle turcique est dans le même plan que la base du crâne et elle peut se scléroser.

c) Ostéosclérose.

Elle peut être diffuse ou en plaques, elle est parfois si marquée qu'elle ressemble à l'ostéopétrose.

La sévérité des troubles observés chez l'hypothyroïdien, est donc évidente. Les nombreuses anomalies observées sont la conséquence de l'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme du calcium.

B - Action de la thyroxine sur le métabolisme du calcium.

Les premières études qui ont été faites dans ce domaine ont montré l'action de la thyroxine sur les éliminations calciques :

- la thyroxine augmente la calciurie dans d'importantes proportions (BEAUMONT, DODDS et ROBERTSON) (18) (ROBERTSON) (163) (LOGAN & Coll.) (112).

En réalité, cet effet n'est que la conséquence d'une action profonde de la thyroxine au niveau osseux. KRANE & Coll. (107) ont montré que chez l'homme, après injection d'une dose traçeuse de ^{45}Ca, l'activité spécifique du sérum décroît plus rapidement chez l'hyperthyroïdien que chez le sujet normal.

Chez l'hypothyroïdien, le phénomène inverse est observé ainsi que l'ont montré ALONSO & Coll. chez le rat thyroïdectomisé (5). Ces auteurs, ont insisté sur le fait que la thyroxine augmente la taille des

compartiments calciques ainsi que les échanges entre ces compartiments. On peut résumer ceci en disant que l'hormone thyroïdienne accélère le "Turn-over" du calcium dans l'organisme.

Plusieurs auteurs ont montré que l'action essentielle se situe au niveau osseux. Ainsi, ADAMS et JOWSEY (1) ont mis en évidence l'effet de la thyroxine sur l'ostéolyse et, à un degré moindre sur l'ostéogénèse.

AUBERT & Coll. (9) étudiant l'effet de la thyroxine chez le rat thyroparathyroïdectomisé ont trouvé les mêmes résultats et ont montré que les actions osseuses de la thyroxine et de la parathormone étaient équivalentes en intensité.

En plus de cette action osseuse essentielle, la thyroxine exerce également ses effets sur les autres paramètres du métabolisme calcique.

Plusieurs équipes ont noté son action inhibitrice sur l'absorption intestinale du calcium. AUBERT & Coll. (9) ont remarqué voici longtemps que l'hypothyroïdien soumis à un régime pauvre en Ca excrète moins de Ca que le sujet normal, aussi bien dans les selles que dans les urines. Ils ont expliqué ce phénomène par une augmentation de l'absorption intestinale. Récemment, FRIEDLAND & Coll. (60) ont prouvé cette action en étudiant l'absorption du ^{45}Ca par l'intestin isolé du rat.

L'action de la thyroxine sur la calciurie semble différente chez l'homme et chez l'animal, et le problème d'une action rénale directe de l'hormone n'a pas été éclairci. En effet, chez l'homme il est indéniable que la thyroxine est hypercalciurique. Peut-être cette action est-elle due

à l'augmentation de l'ostéolyse car chez l'animal thyroparathyroïdectomisé AUBERT & Coll. (9) ont noté que la thyroxine est hypocalciurique.

D'autre part, GABBIANI & Coll. (63) ont noté que la thyroxine s'oppose à la calcification du tubule rénal du rat soumis à des injections répétées de parathormone, et ceci sans modification de la calciurie chez l'animal ne recevant pas de PTH, la T_4 n'a aucune action sur la calciurie. Il semble donc, selon ces auteurs que les phénomènes observés soient dus à l'action de la thyroxine sur le "Turn-Over".

Enfin, la thyroxine n'a aucune action sur la calcémie ce qui semble montrer l'harmonie de son action sur le métabolisme du calcium.

Par contre, ses effets sont différents sur le métabolisme du phosphore. Elle est en effet hyperphosphatémiante et hyperphosphaturique et, en cela, elle est seule à s'opposer à l'action de la parathormone et de la calcitonine (MILHAUD & Coll.) (126)

CONCLUSION

Bien que l'action profonde de la thyroxine sur le métabolisme phosphocalcique soit indéniable, son rôle a été longtemps négligé et le mécanisme par lequel elle affecte le "Turn-Over" osseux n'est pas bien connu.

D'autre part, sa place dans la régulation du métabolisme calcique n'est pas bien définie. Nous verrons cependant dans un chapitre ultérieur que certains auteurs lui attribuent un rôle important.

Enfin, la découverte de la calcitonine que nous allons à présent étudier, pose le problème de l'éventualité des rapports entre ces deux hormones.

0

0 0

C / LA CALCITONINE

HORMONE PARAFOLLICULAIRE THYROIDIENNE

La calcitonine, hormone hypocalcémiante hypophosphatémiante, sécrétée par la thyroïde et les corps ultimo-branchiaux, a fait l'objet depuis sa découverte en 1963 de nombreux travaux. Son action physiologique et donc son utilisation thérapeutique sont la conséquence de son mécanisme d'action : la résorption de l'os.

1 - HISTORIQUE

En 1962, COPP & Coll. (36) suggèrent l'existence, dans les parathyroïdes du chien, d'un facteur hypocalcémiant en perfusant le système thyroparathyroïdien par du sang riche en calcium. Ils ne purent isoler ce facteur auquel ils donnèrent le nom de calcitonine.

En 1963, HIRSCH, GAUTHIER et MUNSON (85) comparant les deux méthodes de parathyroïdectomie chirurgicale et par cautérisation, montrent l'existence d'un facteur hypocalcémiant thyroïdien auquel ils donnent le nom de thyrocalcitonine.

Le problème de l'origine du facteur hypocalcémiant fut résolu par FOSTER & Coll. (55). Ils effectuèrent chez la chèvre des perfusions calciques d'une parathyroïde externe et inclurent ensuite la thyroïde dans le système de perfusion.

Ces expériences permettaient aux auteurs de montrer que la thyroïde était bien responsable de la sécrétion d'un facteur hypocalcémiant et que la calcitonine et thyrocalcitonine ne constituaient qu'une seule et même substance.

De plus, l'injection d'extraits thyroïdiens autogènes provoqua une baisse de la calcémie. FOSTER & Coll. (58) montrèrent que les cellules parafolliculaires de la thyroïde : les cellules "C" secrétaient la calcitonine.

Par la suite, la découverte par COPP (37) d'un principe hypocalcémiant similaire sinon identique dans les corps ultimo-branchiaux de tous les vertébrés inférieurs (poissons et batraciens) permit de déterminer l'origine embryologique des cellules productrices de cette hormone.

II - LIEU DE PRODUCTION : LES CELLULES "C".

a) - Histologie

Les cellules productrices de calcitonine furent identifiées par FOSTER & Coll. (58). Ils remarquèrent que les changements de concentration en calcium sanguin modifiaient la teneur en certains enzymes des cellules parafolliculaires de la thyroïde du chien. BUSSOLATI et PEARSE (26) ainsi que KRACHT & Coll. (106) confirmèrent cette observation par des études d'immunofluorescence. Les caractères de ces cellules claires étaient déjà connus depuis longtemps. Elles sont riches en mitochondries, ovoïdes, interfolliculaires, parenchymateuses et riches en protoplasme.

b) - Leurs caractéristiques cytochimiques

Elles sont semblables à celles des glandes endocrines en général, ce qui permet de les observer facilement :

- affinité pour le bleu d'aniline de Mallory et pour le nitrate d'argent de Cajal (PEARSE) (148).

- coloration par le bleu de toluidine (SOLCIA & Coll. (176)).

De plus, elles sont riches en α glycérophosphate deshydrogénase, en estérase et cholinestérase. (FOSTER, Mac INTYRE et PEARSE) (58) (PEARSE) (148) (CARVALHEIRA et PEARSE) (30) et riches en A.R.N. (CARVALHEIRA et PEARSE) (30).

Elles ont la propriété de concentrer le 5 hydroxy-tryptophane et la D.O.P.A in vivo (PEARSE) (149) (OWMAN et SUNDLER) (144).

Ce sont des cellules qui bien que thyroïdiennes ne concentrent pas l'iode (AZZALI) (11).

c) Embryologie

Les cellules "C" dérivent chez la souris et le rat de la portion ventrale des dernières poches pharyngées. Il est remarquable que les corps ultimo-branchiaux où fut identifiée également la calcitonine aient la même origine.

d) Anatomie.

Les cellules "C" sont généralement situées près de la membrane basale du follicule thyroïdien et non au contact du colloïde.

e) Conclusion

On peut remarquer que les cellules folliculaires et les cellules parafolliculaires constituent deux systèmes endocriniens bien distincts, tant du point de vue histologique que des caractères cytochimiques et embryologiques.

III - ESSAIS BIOLOGIQUES - EXTRACTION - PURIFICATION - SYNTHESE - PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES.

a) Essais biologiques. Unités.

L'effet principal de la calcitonine étant d'abaisser la calcémie, il était normal de baser les essais biologiques des extraits étudiés sur cette action (1 9-87). Il existe d'ailleurs, une relation linéaire entre la chute de la calcémie et le logarithme de la dose administrée. L'effet hypocalcémiant est d'autant plus net que les rats sont plus jeunes et qu'ils sont soumis à des régimes appropriés (MILHAUD) (130), (COPP) (38) (STURTRIDGE et KUMAR) (178).

L'unité universellement employée est le M.R.C. (Medical Research Council) définie comme le 1/100 de la dose provoquant une baisse de la calcémie de base de 10 % chez un rat de 150 g, une heure après l'injection intra-veineuse de l'extrait. (109).

D'autres unités ont été proposées antérieurement. L'unité Hammersmith, définie par BAGHDIANTZ & Coll. (13), équivaut à une milli-unité M.R.C. ; l'unité Hirsch à un centième d'unité M.R.C. (87).

b) Extraction, purification, synthèse.

Les premiers extraits de T.C.T. ont été obtenus par HIRSCH & Coll. (87) et BAGHDIANTZ & Coll. (13). L'H dilué est employé comme solvant. Dans la méthode de HIRSCH, on extrait par HCl 0,1 N à froid, puis on utilise l'ultra centrifugation à 100. 000 G. Le surnageant

contient la T.C.T. à qui l'on fait subir une purification plus poussée sur un Séphadex G 50, suivi d'un passage sur une colonne de carboxy-méthyl Séphadex G 25. On obtient un produit partiellement purifié, actif à une dose de 2 µg de peptide (essais biologiques de Munson sur le rat).

La méthode de BAGHDIANTZ emploie la glande thyroïde du porc dessechée et dégraissée à l'acétone. Pour l'extraction, on utilise l'HCl 0,2 N à chaud porté à 60 - 70° pendant 5 minutes. Après dialyse contre tampon acétate 0,1 M à pH 4,6, l'extrait tamponné est traité par ClNa jusqu'à concentration molaire. Les grosses molécules protéiques et peptidiques précipitent et l'activité calcitonique reste en grande partie dans le surnageant qui est traité par ClNa jusqu'à concentration 2 M. La fraction active précipite alors. Elle est passée sur un G 100 en employant un tampon 0,1 M d'acétate contenant du ClNa.

La perfusion de 0,4 µg de nitrogène protéique (2,5 µg de protéines) provoque chez le rat une hypocalcémie voisine de 10 %.

GUDMUNDSSON & Coll. ont modifié cette méthode (73) en employant un tampon formiate 0,1 M au lieu du tampon acétate, et ils précipitent l'éluat par de l'acide trichloracétique.

Le précipité est traité à l'éther pour éliminer CCl_3 COOH. La solution de TCT est lyophylisée et repurifiée sur Séphadex G 50 ou par passages successifs sur résines de polyacrylamides. TENENHOUSE & Coll. (159) ont appliqué la méthode d'extraction de l'hormone parathyroïdienne à l'extraction de la TCT. Elle consiste à traiter les glandes desséchées et dégraissées par une solution d'urée-HCl-cystéine, puis à les

fractionner par un solvant et par un sel, à précipiter par CCl_3 COOH et à lyophyliser la poudre T.C.A ; celle-ci est purifiée par filtration sur un gel G 75.

L'élution est effectuée par CH_3 $COONH_4$ 0,2 M. La fraction active sort de la colonne sous la forme d'un petit pic bien différencié des protéines qui sont passées avant.

Ce sont les premiers extraits partiellement purifiés qui ont été préparés par ces auteurs afin d'effectuer des expériences biologiques.

BELL (19), POTTS (153), HAWKER et RASMUSSEN (83) GUDMUNDSSON (74) et d'autres auteurs (154) (59) (98) se sont attachés à isoler cette hormone à l'état pur : la calcitonine porcine titre 150 à 250 unités M.R.C/mg.

Quatre fractions ont été obtenues. GUDMUNDSSON & Coll. (74) les ont appelées calcitonines α, β, γ, . Seules les fractions α et β ont été isolées et caractérisées, la forme β résultant de l'oxydation de la forme α.

La calcitonine α est un polypeptide (87) (13), constitué d'une seule chaîne, d'un poids moléculaire de 3.600.

La séquence des amino-acides a été déterminée par NEHER & Coll. (137), ainsi que par POTTS & Coll. (152).

Elle est caractérisée par :

- la présence de 32 acides aminés.
- un pont disulfure entre les carbones 1 et 7.

- l'obtention de trois fragments après digestion à la trypsine.

- la forme amide sous laquelle se trouvent cinq fonctions carboxyliques.

- l'absence d'isoleucine et de lysine.

- la présence d'un groupement amide, peu actif, porté par la proline terminale.

La structure de la calcitonine humaine ou calcitonine "M" a été déterminée par RINIKER & Coll. (169). Dix-huit différences dans la séquence des acides aminés permettent de la distinguer de la calcitonine porcine, en particulier la présence de lysine et d'isoleucine.

Signalons également qu'un dimère de cette calcitonine (calcitonine D) a été mis en évidence par GUDMUNDSSON & Coll. (76). Enfin, RITTEL (160) et GUTTMAN (79) ont pu réaliser la synthèse de la calcitonine porcine, humaine et celle du saumon.

IV - ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA CALCITONINE

La calcitonine est une hormone hypocalcémiante (87) et hypophosphatémiante (87). L'action sur les autres électrolytes : magnésium (177) (146) (116), sodium, potassium (57) est moins nette et discutée.

L'effet rapide et intense observé sur la calcémie et la phosphatémie est la conséquence d'une action profonde sur le métabolisme phosphocalcique.

Deux raisons font soupçonner l'os d'être le site d'action principal de la calcitonine.

1) - la surface de l'os est très grande et ainsi, à tout moment, des quantités très importantes de calcium peuvent y être fixées ou bien, au contraire, en être détachées.

2) - la calcitonine agit simultanément sur la calcémie et sur la phosphorémie. Or, les métabolismes de ces deux électrolytes se rejoignent au niveau osseux.

Il se peut également que la calcitonine agisse à un niveau rénal ou intestinal.

Nous envisagerons successivement toutes ces possibilités. Nous étudierons enfin la régulation de la sécrétion de l'hormone et ses relations avec les autres systèmes endocriniens.

A - STIMULUS D'ACTION

C'est l'hypercalcémie. Ceci peut être montré par trois types d'expériences :

1) Les travaux de COPP & Coll. (36), KUMAR & Coll. (110) ainsi que ceux de FOSTER & Coll. ([illegible]), montrent, outre l'origine de la calcitonine, que la thyroïde ou le système thyroparathyroïdien, perfusés par du sang riche en calcium, secrètent un principe hypocalcémiant.

FOSTER & Coll. (58), BLANQUET, BAGHDIANTZ & Coll. (12), ainsi que HIRSCH & Coll (87), TALMAGE & Coll. (180) ont précisé le rôle de la thyroïde. Actuellement, KLOTZ & Coll. (103) ont

tenté d'explorer la fonction calcitonine chez l'homme par des épreuves d'hypercalcémie provoquée, en se basant sur le fait que le retour à la calcémie de base est dû essentiellement à la calcitonine (103).

2) La calcitonine a pu être récemment détectée dans le sérum des rats parathyroïdectomisés, soumis à une surcharge en calcium, au moyen d'un dosage par culture de tissus alors qu'elle ne peut l'être chez les rats normo-calcémiques (8).

3) GITTES, TOVERUD et COOPER (68) ont étudié l'influence de l'hypercalcémie et de l'hypocalcémie sur le contenu en calcitonine des thyroïdes de rats normaux par des essais biologiques. L'hypercalcémie était induite par injection intrapéritonéale de chlorure de calcium, par administration stomacale de lactate de calcium ou par des régimes riches en calcium. Ils ont constaté une baisse de 35 % du contenu en TCT de la thyroïde par suite de la décharge de l'hormone. Au contraire, au cours de l'hypocalcémie provoquée par parathyroïdectomie, le contenu en TCT était très élevé.

Ils en ont conclu que l'hypercalcémie est le stimulus d'une rapide libération de la TCT. En l'absence de ce stimulus, l'hormone n'est pas libérée et est stockée dans la glande.

En réalité, les expériences de KLEIN et TALMAGE (102) chez le rat parathyroïdectomisé ont montré que, quel que soit le niveau de la calcémie, la calcitonine était sécrétée. Il existerait donc une sécrétion de base.

B - MECANISME D'ACTION GLOBALE

La calcitonine, hormone hypocalcémiante et hypophosphatémiante agit au niveau de l'os et du rein.

a) L'os

La calcitonine agit sur l'ostéolyse. Son effet sur l'ostéogénèse est discuté.

1) - Elle inhibe la résorption osseuse.

Ce fait a été démontré par plusieurs types d'expériences :

- perfusion de l'os isolé.

Mac INTYRE et PARSONS (114) perfusant le tibia du chat avec de la calcitonine ont montré que la sortie du calcium de l'os est inhibée et que l'importance de ces phénomènes dépend de la concentration de l'hormone.

- Culture de tissus.

L'hormone s'oppose à la libération du calcium de l'os embryonnaire :

FRIEDMAN et RAISZ (62) (61), ALIAPOULOS et MUNSON (3), CAILLARD (65), ont étudié les effets de la calcitonine sur l'os du fœtus de rat in vitro en présence ou non de parathormone ou de vitamine A. La résorption du calcium de l'os était mesurée : soit par des études histologiques, soit par la libération du ^{45}Ca à partir de l'os marqué.

La TCT est donc un puissant inhibiteur de la résorption osseuse mais dont la durée d'action est limitée. Elle peut, non seulement surpasser pendant un certain temps, les effets de la parathormone, mais aussi agir avec une plus grande intensité lorsque la résorption osseuse est augmentée par la parathormone ou la vitamine A.

D'autre part la calcitonine, en culture de tissus, ne semble pas changer la structure de la matrice protéique (156).

- Etude cinétique.

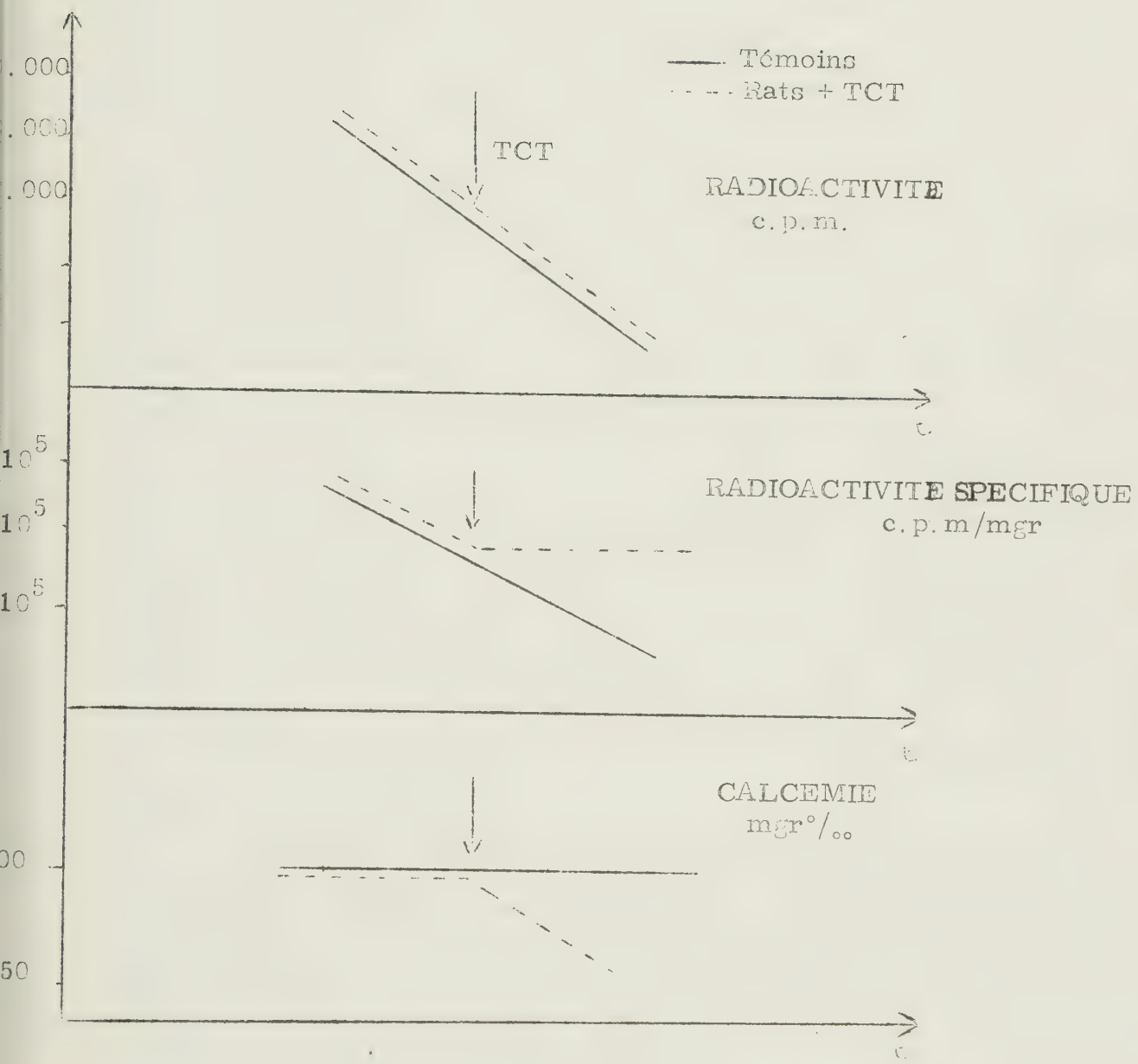
L'étude du mécanisme d'action de la calcitonine au moyen de la cinétique du calcium radioactif chez l'animal fait appel aux notions de systèmes non en état stationnaire.

MILHAUD & Coll. (130) prenant comme modèle un système mamillaire à trois compartiments, administrent de la calcitonine aux rats, 24 heures après l'injection intra-veineuse de calcium 45.

Ils constatent :

- une hypocalcémie due à la calcitonine
- une courbe de décroissance de concentration radioactive identique à celle des rats témoins.

En conséquence, la courbe de décroissance de la radioactivité spécifique est modifiée.



EFFET DE LA TCT SUR LA DISPARITION DU ^{45}Ca du SANG, LA RADIOACTIVITE SPECIFIQUE DU CALCIUM SERIQUE et LA CALCEMIE.

Ces trois faits impliquent que la calcitonine inhibe la dilution du calcium radioactif du sang par du calcium non marqué. La chute de la calcémie est donc dûe à la non mobilisation du calcium à partir de ses réserves, c'est-à-dire de l'os.

Réciproquement, JOHNSTON et DEISS (96) ont étudié les effets de la calcitonine sur l'animal ayant reçu du ^{45}Ca deux semaines avant l'administration de l'hormone : l'équilibre isotopique étant donc atteint, ils remarquèrent une baisse de la radioactivité volumique sans modification de la radioactivité spécifique (phénomènes contraires à ceux observés dans l'expérience de MILHAUD & Coll.).

Ceci est logique car l'équilibre isotopique étant atteint, le fond commun a la même RAS que l'os et est alimenté par du calcium radioactif La baisse de la RAS peut donc être interprétée par l'inhibition de la résorption osseuse sous l'influence de la calcitonine. Plusieurs auteurs ont vérifié cette action par des méthodes du même type. (165) (192) (84) (143).

- Hydroxyprolinurie.

L'hydroxyproline est un constituant essentiel du collagène. Son apparition dans les urines est donc un signe de résorption osseuse. Chez des rats soumis à une injection de TCT, une baisse sensible de l'hydroxyprolinurie a été notée (165) ; la résorption osseuse était donc inhibée.

En conclusion, ces expériences montrent indiscutablement que la calcitonine agit en bloquant la résorption osseuse d'où l'hypocalcémie induite.

2) - Action sur l'ostéogénèse

Si l'action de la calcitonine sur l'ostéolyse est maintenant bien connue, il n'en est pas de même pour l'ostéogénèse.

Certains auteurs pensent que la calcitonine inhibe l'accrétion osseuse : ainsi GOLDHABER & Coll. (71) montrent que l'incorporation de proline tritiée dans l'os, in vitro, est inhibée par la calcitonine.

D'autres équipes, plus nombreuses, estiment au contraire que la TCT favorise l'accrétion osseuse.

GAILLARD (65) étudiant l'action de cette hormone sur l'os in vitro, note une diminution du nombre des ostéoclastes et une augmentation du nombre des ostéoblastes (signe d'une inhibition de la résorption osseuse).

La calcitonine favoriserait donc l'ostéogénèse.

KUMAR (110) provoquant une déficience chronique en thyrocalcitonine par thyroïdectomie, et administration quotidienne de 5 μg de T_4 constate que la formation de l'os nouveau est diminuée.

La croissance de la zone corticale de l'os, suivie par la tétracycline marquée, est augmentée par la calcitonine (193).

Récemment, DELLING (43), SCHAEFFER (43), et ZIEGLER (43), étudiant l'influence de la calcitonine sur la guérison des fractures et la formation d'os ectopique dans le rein (provoquée par la ligature unilatérale de l'artère rénale), montrèrent que la TCT augmente la formation de l'os nouveau.

MATRAJT & Coll. (120) administrant 80 mMRC/jour de TCT au rat pendant 4 semaines, constatent une proportion augmentée de tissu ostéoïde minéralisé ou non, ce qui ne peut être expliqué seulement par l'inhibition de la résorption osseuse.

Les expériences de MATRAJT & Coll. sont à rapprocher de celles de MARTIN & Coll. (119), faisant la distinction entre la formation de la matrice protéique préosseuse et sa minéralisation. In vivo et in vitro, ils ont étudié simultanément l'incorporation du glucose C 14 dans le glucosaminoglycan et l'utilisation des sulfates · la calcitonine stimule la synthèse du GAG (17) et empêche l'incorporation des sulfates dans la matrice.

FOSTER & Coll. (56) ont trouvé des résultats analogues : le pourcentage d'os non minéralisé est très augmenté chez les animaux traités à la calcitonine. Deux interprétations sont possibles :

- la TCT favorise effectivement la formation de l'os et en particulier celle de la matrice protéique.

- la TCT provoquant une hypocalcémie et une hypophosphatémie, empêche la minéralisation osseuse.

Enfin, ROBERTSON (162), réalisant une ablation des corps ultimo-branchiaux chez la grenouille, met en évidence l'action de la calcitonine sur la mobilisation du calcium.

Il constate :

- une hypercalcémie, s'accompagnant d'une hypercalciurie précoce, suivie d'hypocalcémie ;

- un retard à l'ossification enchondrale, lors de la guérison des fractures.

- une diminution des réserves de calcium contenues dans les "limes sacks" paravertébraux et une déminéralisation du squelette.

La calcitonine d'origine ultimo-branchiale paraît donc inhiber la mobilisation du calcium, ce qui peut avoir une grande importance dans les période de régénération osseuse.

Selon ROBERTSON, la calcitonine n'agirait pas chez la grenouille sur les cellules spécifiques de l'os, mais sur les "limes sacks", les cellules épithéliales et le rein.

En conclusion, malgré une action possible de la calcitonine sur l'accrétion osseuse, il est indiscutable que l'effet principal est l'inhibition de la résorption osseuse.

b)Action sur le rein

Peu d'études ont été faites en ce qui concerne l'action de la calcitonine sur l'élimination rénale des électrolytes.

1) Chez l'animal.

- RATS

Opérant sur rats intacts KENNY et HEISKELL (99) ont montré que la calcitonine ne modifie pas la calciurie, mais augmente la phosphaturie. Mais la calcitonine exogène, de par son action sur la calcémie entraîne une stimulation de la sécrétion de parathormone. Cette dernière pourrait donc expliquer l'effet hyperphosphaturique observé.

Afin de déceler une action directe de la calcitonine sur le rein, ROBINSON, MARTIN, et Mac INTYRE (164) opérant sur des rats parathyroïdectomisés ainsi que MILHAUD & Coll. (128) travaillant sur des rats thyroïdoparathyroïdectomisés, démontrent que l'hyperphosphaturie observée est dans sa plus grande partie, due à l'action de la parathormone ; cependant l'action directe de la calcitonine existe également, mais il faut pour qu'elle se manifeste, injecter une dose d'hormone très supérieure à celle nécessaire pour voir apparaître l'effet hypocalcémiant.

ROBINSON, MARTIN et Mac INTYRE (164) ont confirmé leurs résultats en utilisant des extraits purifiés.

En fait, cette question demeure contreversée.

PECHET & Coll. (150) ont trouvé une action hypophosphaturique. CHASE et AURBACH (32) utilisant un extrait pur ne trouvent aucune action sur l'élimination des phosphates, ils en déduisent que les effets trouvés sont dus à l'emploi d'extraits impurs.

TALMAGE et KENNEDY (179) montrent que pour une certaine dose de calcitonine, l'effet hypocalcémiant est moins important que l'effet hypophosphatémiant. En effet, le rapport $\frac{Ca}{P}$ de l'os est supérieur à 1. Or, le rapport $\frac{\triangle \text{de Ca}}{\triangle \text{de P}}$ produit par la calcitonine dans le sang est inférieur à 1.

Ce changement dans la valeur du rapport est indépendant logiquement de l'action de la calcitonine sur la résorption de l'os. Ce qui permet d'envisager une action rénale. Enfin, ALDRED & Coll. (2) administrant des doses répétées de TCT au rat, constatèrent une augmentation

de la calciurie, qu'ils attribuèrent à un hyperthyroïdisme secondaire.

- CHIEN et PORC

RUSSEL et FLEISCH (170) ont montré chez le chien et le porc que l'action hyperphosphaturique de la calcitonine n'apparaissait que pour des doses très supérieures à celles nécessaires pour provoquer une hypocalcémie.

Récemment, CLARCK et KENNY (34) effectuant des études de clearance chez le chien, montrent que la calcitonine n'a aucun effet direct sur l'excrétion du calcium, du phosphore, du magnésium et du sodium. PACK & Coll. (141) ont confirmé ce résultat en ce qui concerne le phosphore.

- GRENOUILLE

Opérant sur la grenouille "Rana Pipiens", ROBERTSON (161) faisant une ablation des corps ultimo-branchiaux, constate une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium. Après retransplantation des glandes, la calciurie revient à la normale. Donc, la calcitonine exerce une influence inhibitrice sur l'excrétion urinaire du calcium.

- SINGE

BORLE (23) a récemment effectué d'intéressantes expériences sur des cultures de cellules rénales de singe. Il a ainsi pu faire un bilan du calcium rénal en mesurant l'entrée de l'électrolyte dans le rein,

sa concentration cellulaire et son excrétion.

Il constate, que la calcitonine augmente la concentration cellulaire du calcium, mais que la sortie de l'électrolyte est diminuée.

En conclusion, l'action rénale directe de la calcitonine chez l'animal n'est pas nette. Elle varie suivant les espèces étudiées et paraît surtout intéresser le phosphore plus que le calcium.

2) Chez l'Homme

ARDAILLOU,RICHET et MILHAUD (6) (7) ont constaté chez l'homme que la calcitonine avait les effets rénaux suivants.

- une augmentation de la phosphaturie, qui ne paraît pas être sous la dépendance des parathyroïdes puisqu'elle intervient chez l'homme normal, l'hypoparathyroïdien, et l'hyperparathyroïdien.
- une augmentation de la calciurie constante.
- une augmentation de la natrurie.
- une augmentation de la chlorurie.
- une clearance de la créatinine inchangée.

La calcitonine paraît donc exercer chez l'homme une action globale sur le rein plutôt qu'une action spécifique sur le calcium et le phosphore. Il est donc vraisemblable que la calcitonine agisse sur le rein directement. Tous ces faits ont été confirmés par la suite. (193) (34) (15) (40).

Deux remarques peuvent être faites :

- Tout d'abord, il semble acquis que la parathormone et la calcitonine, toutes deux hypophosphatémiantes, agissent de façon synergique sur l'excrétion rénale du phosphore.

- Ensuite, les effets chez l'homme et l'animal paraissent très discordants. FOSTER (54) explique cela par une différence de Turn-Over. Comparé à celui de l'animal, le Turn-Over osseux de l'homme est faible, et l'action hypocalcémiante de la calcitonine apparaît plusieurs heures après son injection.

Chez l'animal cet effet se manifeste dans les minutes qui suivent, si bien que l'effet éventuel de l'hormone sur le rein est marqué par la baisse immédiate de la quantité de calcium filtré.

C - ACTION AU NIVEAU CELLULAIRE.

Le mode d'action est encore inconnu, cependant, certaines expériences expliquent partiellement le mécanisme intime de l'action de la calcitonine au niveau de l'os. Il est possible d'envisager plusieurs possibilités.

a) La calcitonine peut s'opposer directement à la parathormone en inhibant sa production, sa sécrétion, ou en l'empêchant d'agir au niveau cellulaire.

En fait, le contraire a été démontré par plusieurs auteurs (172) (3) (77) (184).

b) La calcitonine ne modifie pas non plus la synthèse de l'ARN messager (77) (184).

c) On peut supposer que la calcitonine agisse en modifiant le nombre des cellules osseuses responsables de l'ostéogénèse et de l'ostéolyse.

Ainsi, la calcitonine augmente le nombre des ostéoblastes et diminue le nombre des ostéoclastes (65).

d) Les expériences de NISBET et NORDIN (141) suggèrent que la calcitonine peut agir en diminuant le taux d'acide citrique. En effet, on sait qu'une diminution de la production d'acide provoque une diminution de la résorption et inversement.

e) On sait que la dégradation de l'acide cyclo 3'5' adénosine monophosphorique est activé par la phosphodiestérase. Or, il semble que ce 3'5' cyclo AMP serve d'intermédiaire dans la résorption de l'os.

Selon WELLS et LLOYD (196) (197) la calcitonine activerait la phosphodiestérase, donc la destruction du cyclo 3'5' AMP, et la résorption osseuse serait ainsi inhibée.

En utilisant des substances qui modifient l'activité de la phosphodiestérase, il est possible de reproduire les effets hypocalcémiant et hypophosphatémiant de la calcitonine. Ainsi, la théophylline qui inhibe la phosphodiestérase est hypercalcémiante. Inversement, l'imidazole,

qui l'active est à la fois hypocalcémiante et hypophosphatémiante.

Il n'existe aucune preuve directe de l'action de la calcitonine sur la phosphodiestérase. Cependant, récemment, il a été découvert que la parathormone peut agir de la même manière mais dans un sens opposé.

f) Enfin, récemment, PARKINSON et RADDE (147) ont étudié l'influence de la calcitonine sur les mouvements du calcium 47 à travers les membranes des érythrocytes. Ils ont constaté que les sorties de calcium des cellules étaient stimulées par la présence d'ATP, et étaient augmentées par la calcitonine.

L'action de cette dernière pourrait donc expliquer la faible concentration en calcium du milieu intracellulaire, et, ainsi créer des conditions peu favorables à l'action de la parathormone.

On voit ainsi que l'explication du mécanisme de l'action intime de la calcitonine est du domaine des hypothèses, et bien que les actions de la parathormone et de la calcitonine soient opposées, en ce qui concerne la calcémie, il n'est pas certain que leurs sites d'action soient identiques au niveau cellulaire.

D - LA CALCITONINE ET LE CATABOLISME OSSEUX.

Il semble que l'action physiologique la plus importante de la TCT est l'inhibition de la résorption osseuse. Il faut noter, surtout en ce qui concerne le calcium que le rein ne constitue qu'un site d'action secondaire puisque la calcitonine se trouve active même après néphrectomie. (ROBINSON, MARTIN, et Mac INTYRE) (165).

Si l'hypocalcémie consécutive à l'injection de calcitonine est due uniquement à l'inhibition de la résorption osseuse, on peut se demander si la valeur de l'ostéolyse de l'organisme en état stationnaire, est en relation avec l'intensité de l'hypocalcémie maximum produite par une dose massive de calcitonine.

Nous allons donc étudier l'action de l'hormone dans les cas où la valeur de la résorption osseuse est modifiée, sous l'influence de diverses causes provoquées ou physiologiques.

1) Résorption de l'os diminué.

Deux exemples peuvent être donnés :

a) - Surcharge en calcium.

b) - Effet de l'âge sur l'intensité de l'hypocalcémie due à la calcitonine.

Prenons d'abord le premier exemple :

a) - Surcharge en calcium

L'administration d'une surcharge calcique à l'animal provoque :

- une inhibition parathyroïdienne
- une stimulation de la sécrétion de la calcitonine.

Ces deux phénomènes vont bloquer le catabolisme osseux, le fond commun n'est plus alimenté par du calcium d'origine osseuse et la calcémie revient à son niveau normal.

Injectant alors de la calcitonine, MILHAUD (129) ainsi que MITTLEMAN & Coll. (133) constatent que l'hypocalcémie est beaucoup moins importante; la calcitonine exogène semble dans l'impossibilité d'agir.

b) - Effet de l'âge sur l'intensité de l'hypocalcémie due à la calcitonine

L'exemple précédent utilise un processus non physiologique pour mettre en évidence une diminution de l'activité de la calcitonine lorsque l'ostéolyse est abaissée. Or, on sait que le métabolisme osseux diminue en intensité avec l'âge. Parallèlement, MILHAUD (129) montre que la chute de la calcémie après injection de TCT diminue progressivement avec l'âge jusqu'à 16 ans, et qu'il existe d'ailleurs une relation entre ces deux facteurs :

$$\triangle Ca = 14\, e^{-0,113\, t}$$

t = âge en années.

$\triangle Ca$ = exprimé en milligramme par litre.

On peut donc penser que l'action de la calcitonine est en rapport étroit avec l'intensité du métabolisme calcique.

2) Résorption de l'os augmenté

MITTLEMAN & Coll. (133) étudient l'action de la calcitonine chez des rats dont la résorption de l'os était modifiée par parathyroïdectomie. Après administration de parathormone ou de vitamine D, ils constatent une augmentation de l'ostéolyse. Dans ce cas, on note une activité plus élevée de la TCT.

Ces expériences montrent donc que l'importance de la réponse hypocalcémiante et hypophosphatémiante à la calcitonine dépend de l'intensité de l'ostéolyse (avant administration de l'hormone).

Les données expérimentales vérifient d'ailleurs la relation

$$\triangle Ca = (Ca^{++}) \frac{Vo^-}{P} \quad (129)$$

où Ca^{++} = calcémie en milligramme par litre.

$\triangle Ca$ = intensité de l'hypocalcémie en mg/litre

Vo^- = vitesse d'ostéolyse

P = compartiment rapidement échangeable du fond commun calcique.

On peut remarquer à ce sujet que :

- à priori après administration d'une forte quantité de calcium, le retour de la calcémie à la normale se fait uniquement sous l'influence de la calcitonine endogène. Or, si le catabolisme osseux était nul avant l'administration de la surcharge calcique, la calcitonine, pourtant sécrétée normalement, ne pourrait agir. Le retour de la calcémie à la normale serait donc ralenti. Il sera nécessaire de tenir compte de cette notion dans l'interprétation du test d'hypercalcémie provoquée.

E- REGULATION DE LA SECRETION DE CALCITONINE DOSAGE DE LA CALCITONINE CIRCULANTE.

L'intensité de la sécrétion de calcitonine par les cellules "C" est sous la dépendance du taux de calcium circulant. (36) (55) (12) (68) (121).

Deux méthodes sont utilisées pour doser la calcitonine circulante :

1°) - des essais biologiques.

Ils consistent à extraire l'hormone du plasma et à effectuer des essais chez l'animal.

KUMAR et STURTRIDGE (178) utilisent une extraction par solvant et un passage sur séphadex G 50.

GUDMUNDSSON & Coll. (76) (75) effectuent l'extraction par passage sur oxycellulose. Ce procédé a également été utilisé par RAISZ & Coll. (8).

L'inconvénient de ces méthodes est qu'elles nécessitent une grande quantité de sang (50 ml).

2°) - La radio-immunologie.

Cette méthode utilise une réaction de fixation du complément et présente l'avantage d'être beaucoup plus sensible que les précédentes. Cependant, elle est encore au stade de la recherche. TASHJIAN (183) ainsi que CLARK (33) l'ont utilisée.

V - RAPPORTS ENTRE LES CELLULES "C" ET QUELQUES AUTRES SYSTEMES ENDOCRINIENS.

Plusieurs auteurs se sont attachés à l'étude des inter-relations de la calcitonine avec divers systèmes endocriniens, en particulier les parathyroïdes, l'hypophyse et récemment le pancréas. Il est possible d'envisager cette étude sous deux aspects différents mais complémentaires.

Inter-actions des hormones :

- au niveau de la sécrétion de calcitonine.
- au niveau des organes cibles.

Nous étudierons rapidement l'action du glucagon sur la libération de calcitonine. Nous insisterons au contraire sur la place de la calcitonine à l'intérieur du système thyro-parathyroïdien.

A - THYROCALCITONINE et GLUCAGON.

AVIOLI & Coll. (10) ont mis en évidence le rôle du glucagon et de l'adényl-cyclase dans la libération de la thyrocalcitonine chez le chien : la thyroïde du chien perfusée in situ par du glucagon, libère une substance hypocalcémiante.

D'autre part le dibutyryl 3' 5' AMP cyclique présent dans les cellules parafolliculaires, stimule la libération de calcitonine à partir de la thyroïde isolée du porc et de la chèvre (27). Or, le glucagon est un activateur de l'adényl-cyclase ; il peut donc provoquer une libération de calcitonine par l'intermédiaire du dibutyryl 3' 5' AMP cyclique.

A l'appui de cette hypothèse, AVIOLI & Coll. (10) montrent que l'action du dibutyryl 3' 5' AMP cyclique est potentialisée par le glucagon.

Cependant chez le rat, BERNSTEIN & Coll. (20) montrent que les effets hypocalcémiants de la calcitonine et du glucagon sont tout à fait indépendants. En effet :

- une dose massive de glucagon provoque une hypocalcémie moindre en intensité que celle provoquée par la calcitonine.

- à l'inverse de la calcitonine, le glucagon est inactif chez le rat parathyroïdectomisé.

- enfin et surtout, le glucagon provoque une hypocalcémie chez le rat thyroïdectomisé.

Selon ces auteurs, le glucagon n'agirait pas en provoquant une libération de calcitonine endogène chez le rat.

Le problème de la libération à l'état normal de la calcitonine par le glucagon est donc controversé. Des études ultérieures permettront sans doute d'expliquer l'hypocalcémie des pancréatites aigües.

B - THYROCALCITONINE ET PARATHYROIDES.

a) Parathyroïd releasing factor.

L'existence d'un "parathyroïd releasing factor" a été suggérée par GITTES et IRVIN (66), mais GITTES lui-même (191) et d'autres auteurs (12) (53) (86) ont infirmé cette hypothèse.

b) Double Feed-Back

La TCT et la PTH sont synergiques en ce qui concerne le taux de phosphore sanguin, puisque toutes deux sont hypophosphatémiantes :

- La PTH grâce à son action phosphaturique
- La TCT principalement grâce à son action sur l'inhibition de la résorption osseuse (1 ~1,

Les deux hormones sont antagonistes en ce qui concerne la calcémie, la PTH étant hypercalcémiante et la TCT hypocalcémiante.

On peut donc penser qu'il existe un système de double Feed-Back pour maintenir la calcémie à son niveau physiologique de 100 mg °/₀₀.
En effet, une hypercalcémie entraîne :

- Une inhibition parathyroïdienne
- Une sécrétion accrue de calcitonine.

Au contraire, une hypocalcémie entraîne :

- Une stimulation parathyroïdienne
- Une inhibition de la sécrétion de calcitonine.

C - THYROCALCITONINE ET HORMONES FOLLICULAIRES THYROIDIENNES.

Nous avons vu lors de l'étude sur les cellules "C" que celles-ci se différenciaient d'une manière fondamentale des cellules principales thyroïdiennes.

a) Cellules très différentes.

Elles le sont du point de vue histologique, cytochimique (en particulier les cellules "C" ne métabolisent pas l'iode) et surtout embryologique.

Les cellules folliculaires et parafolliculaires constituent deux systèmes endocriniens bien différenciés.

Le seul point qui pourrait les rapprocher est leur localisation anatomique. Or, si la thyroïde seule contient les cellules folliculaires, il n'en est pas de même pour les cellules "C", puisque Mac INTYRE les a récemment mises en évidence chez l'homme dans le thymus et les parathyroïdes.

b) Contrôle de la sécrétion.

La production des hormones thyroïdiennes principale est contrôlée par l'hypophyse qui sécrète la TSH. Il était intéressant de savoir si la synthèse de la calcitonine était soumise à un contrôle pituitaire.

Mais trois auteurs ont montré qu'il n'en était rien.

MILHAUD & Coll. (12^{7}) ont montré que 14 jours après l'hypophysectomie, la teneur en calcitonine de la thyroïde du rat n'était pas modifiée, alors que la fixation de l'^{131}I était devenue négligeable. De plus, l'examen histologique leur a montré une conservation des cellules parafolliculaires et une atteinte des cellules principales.

BAGHDIANTZ & Coll. (12) ont montré d'autre part, que le rat hypophysectomisé combat l'hypercalcémie aussi bien que le rat normal.

Enfin, MUNSON & Coll. (135) montrent que chez le rat, la TSH n'a pas d'influence sur son contenu en calcitonine. Les cellules "C" et les cellules thyroïdiennes principales constituent ainsi deux systèmes endocriniens distincts. (Cependant il faut noter que l'hypophysectomie n'est pas spécifique de la TSH).

La thyroxine et la triiodothyronine n'ayant aucun point identique avec la TCT au niveau de la thyroïde, nous devons donc étudier les interactions de ces hormones sur l'organe cible commun : l'os.

c) Rapport entre les hormones thyroïdiennes iodées et la calcitonine au niveau du métabolisme phospho-calcique.

Les actions physiologiques de ces hormones sont intimement liées. Cela nous amènera donc à étudier le rôle général de la thyroïde dans le métabolisme du calcium.

1) Effets de la thyroxine et thyrocalcitonine sur la calcémie et phosphorémie.

La thyroxine est sans action sur la calcémie, mais elle est hyperphosphatémiante.

La TCT est donc antagoniste de la thyroxine en ce qui concerne la phosphatémie.

D'autre part, MILHAUD & Coll. (126) injectant au rat simultanément TCT et thyroxine montrent que la thyroxine :

- supprime l'hypophosphatémie produite par la TCT.
- potentialise l'hypocalcémie provoquée par la TCT en augmentant le catabolisme osseux.

Ce dernier résultat est à rapprocher du fait que l'action hypocalcémiante et hypophosphatémiante de la TCT exogène dépend de la valeur du catabolisme osseux avant injection de l'hormone.

2) Effets de la thyroxine et de la TCT sur les autres paramètres.

La thyroxine augmente :

- la taille des compartiments.
- les échanges de ces compartiments.
- le "Turn-Over" osseux par une action directe sur l'os. Or, le renouvellement de ce dernier est un important facteur de l'homéostasie calcique. On conçoit donc bien que le taux de thyroxine et de triiodothyronine circulantes, ont une influence sur le métabolisme phosphocalcique.

La TCT agit en bloquant le catabolisme osseux, donc elle diminue les entrées de calcium d'origine osseuse dans le fond commun. Elle tend donc à rendre le bilan positif.

CONCLUSION GENERALE

La calcitonine est une hormone hypocalcémiante et hypophosphatémiante secrétée par les cellules parafolliculaires thyroïdiennes, chez

les mammifères, et les corps ultimo-branchiaux chez les reptiles et les oiseaux. Sa structure polypeptidique est maintenant connue et sa synthèse a été récemment réalisée. Son effet principal est de bloquer l'ostéolyse. Ses actions sur l'ostéogénèse et le rein sont discutées. Les rapports de cette hormone avec les autres systèmes endocriniens, en particulier parathyroïde et cellules folliculaires thyroïdiennes, posent le problème de sa place dans la régulation du métabolisme phospho-calcique.

Quels sont les rapports entre les hormones folliculaires iodées et la calcitonine au niveau de la thyroïde et au niveau osseux ?

Quelle est l'importance de la parathormone, de la thyroxine et de la calcitonine dans l'homéostasie calcique ?

La calcitonine pourrait-elle agir indépendamment de l'une ou de l'autre de ces hormones ?

Telles sont les questions que l'on peut se poser.

CHAPITRE III

LES TROUBLES DU METABOLISME CALCIQUE AU COURS DES AFFECTIONS THYROIDIENNES.

Nous venons de voir que les hormones folliculaires et parafolliculaires jouaient un rôle dans l'homéostasie calcique. Un trouble du métabolisme thyroïdien peut donc entraîner un déséquilibre du métabolisme calcique.

Nous distinguerons les maladies affectant les cellules "C" de celles affectant les cellules folliculaires.

A - MALADIES THYROIDIENNES AFFECTANT LES CELLULES "C".

1) Le carcinome médullaire à stroma amyloïde :

Il s'agit d'une tumeur différenciée, bien qu'elle ne donne naissance ni à des papilles, ni à des vésicules thyroïdiennes et bien qu'elle disperse de nombreuses métastases ; elle est en effet constituée de cellules identiques aux cellules parafolliculaires. Son caractère essentiel est d'être hypersecrétante en calcitonine comme l'ont montré MILHAUD et TUBIANA (132), CUNLIFFE & Coll. (39), MELVIN et TASHJIAN (125). En particulier, KEYNES & Coll. (100) ont trouvé chez un malade une tumeur métastasique qui contenait une quantité de calcitonine 1 000 fois supérieure à celle dans une thyroïde de sujet normal.

MELVIN et TASHJIAN (124) ont constaté dans un cas que la calcémie était abaissée et que les lesions osseuses étaient peu importantes en raison d'une hyperparathyroïdie compensatrice mise en évidence par un taux élevé de parathormone circulante.

Ils ont également mis en évidence une baisse de la résorption osseuse. En effet, effectuant une épreuve d'hypercalcémie provoquée, ils ont constaté que le retour à la normale de la calcémie était ralenti (signe selon eux d'une baisse de la résorption osseuse).

CUNLIFFE & Coll. (39) ont observé des phénomènes différents chez un malade : la calcémie était normale, et il n'existait aucune hyperplasie parathyroïdienne.

2) Autres maladies.

Il est d'autres troubles du métabolisme phospho-calcique dont l'étiologie est mal connue, qui sont peut être dus à une perturbation de la sécrétion de la calcitonine.

a) Le pseudo-hypoparathyroïdisme.

- Chez l'homme :

ALTAPOULOS & Coll. (4), ainsi que TASHJIAN & Coll. (185) ont trouvé que chez deux malades atteints de maladie d'Albright, l'activité hypocalcémiante des extraits thyroïdiens était 100 fois supérieure à la normale.

Ils interprètent ce fait de deux manières :

L'hypocalcémie serait due :

- soit à une hypersecrétion de calcitonine
- soit à un autre facteur qui provoquerait l'accumulation de l'hormone dans la glande thyroïde.

Chez un pseudo-hypoparathyroïdien qui a été thyroïdectomisé, MAZZUOLI & Coll. (122) ont constaté une augmentation du nombre des cellules "C" dans le tissu thyroïdien. D'autre part, après l'opération, la calcémie et l'excrétion des phosphates reviennent à la normale, mais cette amélioration est de courte durée. La seconde hypothèse pourrait donc être la bonne, à moins que les cellules "C" extrathyroïdiennes (thymus et parathyroïdes) ne deviennent elles aussi hypersecrétantes.

b) Les adénomes parathyroïdiens.

TASHJIAN et VOELKEL (187) ont montré que l'activité hypocalcémiante de la thyroïde était diminuée chez les malades atteints d'adénomes parathyroïdiens. Ici, également, l'interprétation reste difficile :

- Une hypersécrétion de calcitonine stimulerait la fonction parathyroïdienne et provoquerait la formation d'un adénome.
- Ou ce qui est plus vraisemblable, cet hyperparathyroïdisme aurait une autre origine, et l'hypercalcémie provoquerait une stimulation permanente des cellules "C", donc une diminution de la réserve de calcitonine.

GITTES et WELLS (69) ont d'ailleurs provoqué l'hyperparathyroïdisme expérimental chez le rat et ils ont montré que le "système calcitonine" était rapidement dépassé.

Toutes ces études cliniques et histologiques devraient être accompagnées d'un dosage de la calcitonine circulante.

Une solution sera sûrement apportée à ceci lorsque des dosages de calcitonine circulante pourront être pratiqués.

B - MALADIES AFFECTANT LES CELLULES FOLLICULAIRES.

Les hormones folliculaires thyroïdiennes ayant une importante action sur l'homéostasie calcique, leur absence ou leur excès peut donc la perturber.

En réalité, on observe rarement en clinique des troubles évidents du métabolisme calcique, tels que l'hypercalcémie ou hypocalcémie. Chez l'homme hyperthyroïdien, la calcémie est dans la très grande majorité des cas, normale. Les formes avec hypercalcémie existent, mais elles sont le plus souvent la conséquence d'un hyperparathyroïdisme associé ainsi que l'ont signalé EMGFELD et HJERQUIST (47), JACKSON & Coll (116) TORSTI & Coll. (190) BREUER et MAC PHERSON (24). Les formes hypercalcémiques sans hyperparathyroïdisme sont rares et ont été signalées par EPSTEIN & Coll. (48) ainsi que par DAVID & Coll. (41)

De même chez l'animal, l'injection de thyroxine à fortes doses ne modifie pas la calcémie (104).

Chez l'homme hypothyroïdien, la calcémie est le plus souvent normale, bien que LOWE & Coll. (113) ainsi que NAYLOR (136) aient noté des cas d'hypercalcémie franche dans l'hypothyroïdie de l'enfant.

Dans l'hypothyroïdie expérimentale, les auteurs ont obtenu des résultats différents entre eux : (113) (119) (169). Le niveau de la

calcémie dépend des conditions expérimentales et en particulier de la teneur en calcium des régimes utilisés.

Que ce soit dans l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie, les troubles évidents du métabolisme calcique sont donc rares. Cependant, différentes épreuves d'exploration plus poussées montrent que les troubles sont latents. Il n'y a donc hypercalcémie ou hypocalcémie que, lorsque les systèmes régulateurs sont dépassés.

Deux types d'épreuves montrent ce fait.

1) L'exploration dynamique . KLOTZ & coll. (1[illegible] ont effectué des tests d'hypercalcémie provoquée , et d'hypocalcémie provoquée par l'E.D.T.A. Ils observent :

- dans l'hyperthyroïdie, une correction accélérée de la courbe d'hypocalcémie et une correction retardée de la courbe d'hypercalcémie.

- dans le goître simple et le cas de thyroïdectomie totale ou subtotale, l'hypercalcémie est habituellement prolongée. Ceci a également été noté par d'autres auteurs (90) (175).

2) Les bilans au ^{45}Ca. JOB & Coll. (93) ont effectué des bilans au ^{45}Ca chez l'enfant hypothyroïdien. Ils ont pu mettre en évidence une positivité excessive du bilan, due à l'effondrement de l'ostéolyse et l'abaissement de l'ostéogénèse.

L'interprétation de ces désordres est difficile pour deux raisons :

- la place exacte des hormones folliculaires dans la régulation calcique n'est pas bien déterminée.

Le problème de l'interaction des hormones folliculaires tant au niveau glandulaire qu'au niveau osseux gêne également l'interprétation.

Dans une partie expérimentale, nous nous efforcerons d'étudier ce double problème.

CHAPITRE IV

ETUDES EXPERIMENTALES CHEZ LE RAT CARENCE EN IODE.

Nous avons choisi d'étudier chez le rat, les conséquences au niveau du métabolisme calcique d'une affection thyroïdienne que l'on peut facilement contrôler et qui donne un syndrôme bien défini : l'hypothyroïdie par carence en iode.

En effet, le régime sans iode nous permet de réaliser une double affection :

- au niveau glandulaire : un goître par carence en iode.
  et une hyperplasie des cellules principales.
- au niveau périphérique, on peut observer les effets dus à l'absence des hormones thyroïdiennes.

Chez l'homme, on distingue trois sortes d'hypothyroïdie :

- l'athyréose.
- l'ectopie linguale
- les troubles de l'hormonogénèse.

Ces trois maladies sont très différentes l'une de l'autre : il est donc difficile de déterminer les importances respectives de la thyroxine et de la calcitonine.

Dans l'hypothyroïdie expérimentale par carence en I_2, toute la synthèse des hormones thyroïdiennes est bloquée ; mais le stock enzymatique de la chaîne est présent. Nous sommes donc, au départ, en présence d'une maladie contrôlée, ce qui est un avantage pour expliquer les troubles observés.

Il aurait été également possible d'utiliser les anti-thyroïdiens de synthèse. Ce travail fait l'objet d'une étude approfondie dans notre Laboratoire actuellement.

Remarquons enfin que l'hyperthyroïdie expérimentale est obtenue en injectant des doses fortes de thyroxine à l'animal. Cette hormone exogène entrainera deux sortes de conséquence : un effet au niveau périphérique et en particulier au niveau osseux, et un effet au niveau de la glande thyroïde où elle va bloquer la synthèse des hormones endogènes créant ainsi un hypofonctionnement thyroïdien. Cette hyperthyroïdie expérimentale n'est pas comparable aux cas d'hyperthyroïdie rencontrés en clinique. En effet, dans ces derniers, le taux élevé d'hormones circulantes est dû à un hyperfonctionnement de la glande.

Telles sont les raisons qui nous ont fait choisir l'hypothyroïdie expérimentale par carence en iode.

Nous nous proposons d'étudier les effets du régime carencé en iode sur le métabolisme calcique du rat.

Nous avons effectué les expériences suivantes :

- 1°) - Mesure de la calcémie.
- 2°) - Bilans au ^{45}Ca.
- 3°) - Epreuve à la calcitonine exogène.

PREMIERE PARTIE : CALCEMIE ET HYPOTHYROIDIE PAR CARENCE EN IODE.

Dans cette première partie, nous étudierons la calcémie :

- de rats carencés en iode.
- de rats carencés en iode rendus euthyroxiniques par injection d'une dose physiologique de thyroxine exogène.

Nous envisagerons successivement :

- l'obtention de la carence en iode chez le rat.
- la conduite de l'expérience
- les résultats et la discussion.

I) REGIMES UTILISES.

a) La carence en iode

Des rats mâles WISTAR, pesant entre 150 et 200 grammes sont nourris exclusivement avec un régime carencé en iode, type REMINGTON et dont la composition est la suivante :

farine de maïs	88 600
farine de gluten	2 200
levure de bière	0,230
lait en poudre	4 300
CO_3Ca (chimiquement pur)	3 500
ClNa (chimiquement pur)	1 170
TOTAL	100 000

La teneur en iode est inférieure à 5 μg/100 g de régime.

La boisson utilisée est de l'eau permutée SAGEI.

b) La carence en iode associée à une carence en Ca.

La composition du régime est la suivante :

maïs 450
levure..... 20
sel..... 10
vit.A, D, E, B_{12} sur glucose..... 10
Q.S. glucose.....1000 gr.

La concentration en calcium est de 2000 mgr/kg.

Les deux régimes que nous avons utilisés, nous ont été fournis par l'"Usine d'Alimentation Rationnelle" 7, rue du Maréchal Galliéni - 91-VILLEMOISSON SUR ORGE.

c) Contrôle de la carence.

La réalité de la carence en iode a été mise en évidence trois semaines après le début de l'administration du régime :

- par l'apparition d'un goître.
- par des dosages d'iode protidique qui ont montré un effondrement du P.B.I.
- par des études histologiques mettant en évidence une hyperplasie des cellules thyroïdiennes principales.

II) CONDUITE DE L'EXPERIENCE.

a) Constitution des lots :

Cinq lots de 10 rats ont été formés.

I - témoins, recevant quotidiennement 0,20 cc de ClNa à 9°/$_{oo}$: T

2 - témoins, soumis à l'administration quotidienne par voie intra-musculaire de 20 µg de thyroxine Roche : T + T_4.

3 - carencés en iode, recevant quotidiennement par voie intra-musculaire 0,20ml de ClNa à 9°/$_{oo}$: C

4 - carencés en iode, soumis à l'administration quotidienne de 20 µg de thyroxine : C + T_4.

5 - carencés en iode et en calcium : C $_{I_2}$ + Ca.

b) prélèvement :

Au bout de 6 jours de ce traitement, les rats sont sacrifiés, le sang étant recueilli par ponction aortique.

c) Mesure de la calcémie :

La calcémie est déterminée par la méthode de complexométrie à l'E.D.T.A, utilisant la calcéine.

III) RESULTATS.

	T	T + T_4	C	C + T_4	C_{I_2} + Ca
Calcémie mg/l (moyenne)	95,8 ± 2,83	97,22 ± 1,87	122,16 ± 2,57	112,7 ± 3,67	93,2 ± 2

Les moyennes sont affectées d'un intervalle de confiance pour $P \leqslant 0,05$.

Les résultats mettent trois faits en évidence :

- le rat carencé en iode est en hypercalcémie d'une façon très significative.

- la thyroxine exogène abaisse la calcémie des rats carencés en iode, alors qu'elle est sans action chez les témoins.

- la calcémie des rats carencés en iode et en calcium est identique à celle des témoins.

IV) INTERPRETATION :

Nous avons vu que les maladies thyroïdiennes s'accompagnaient rarement de troubles évidents du métabolisme calcique.

Les auteurs ont obtenu dans l'hypothyroïdie expérimentale des résultats différents entre eux : le niveau de la calcémie ainsi obtenue dépend des conditions de l'expérience et en particulier de la teneur en calcium des régimes utilisés (113) (119) (169). Dans notre expérience la teneur en calcium était relativement importante : 12.000 mg/kg.

On peut donc dire que dans l'hypothyroïdie expérimentale, il existe une tendance nette vers l'hypercalcémie. Mais le niveau du calcium sanguin n'est que le résultat de l'action de tout un ensemble de facteurs régulateurs assurant l'homéostasie calcique. La calcémie à elle seule ne permet donc pas d'expliquer les troubles du métabolisme osseux.

En effet, sa valeur n'augmente que lorsque les mécanismes régulateurs sont dépassés. Il s'agit donc d'un signe non spécifique.

De même, il est difficile d'expliquer la baisse de la calcémie du rat carencé en iode, sous l'influence de la thyroxine.

Il est donc indispensable d'utiliser des méthodes permettant d'apprécier la cause de cette hypercalcémie. Nous avons choisi dans ce but deux méthodes :

1°) les bilans calciques pour mesurer tous les paramètres importants du métabolisme calcique.

2°) l'action de la calcitonine exogène.

DEUXIEME PARTIE : LES BILANS AU CALCIUM 45.

Nous avons rappelé brièvement dans le premier chapitre quelles étaient les voies du métabolisme calcique.

- absorption digestive.
- renouvellement du calcium osseux.
- excrétion urinaire et fécale.

Les bilans calciques utilisant le calcium 45 permettent de connaître l'importance de ces différents processus et ainsi d'avoir une vue plus large sur le fonctionnement du métabolisme calcique.

Nous avons effectué ces épreuves sur des lots de rats identiques aux précédents.

I) LE BILAN AU CALCIUM 45 CHEZ LE RAT.

La méthode que nous avons employée a été mise au point par MILHAUD & Coll. (131) ; elle repose sur les résultats obtenus en suivant la décroissance de la radioactivité sanguine et le bilan calcique.

a) Modèle utilisé :

Si tout le calcium de l'organisme était réparti dans un seul compartiment ouvert, la décroissance de la radioactivité sanguine après l'injection d'une dose de calcium 45 serait exponentielle ; cela se traduirait par une droite en coordonnées semi-logarithmiques.

Or, chez le rat, on obtient une courbe qui peut être décomposée en deux mono-exponentielles.

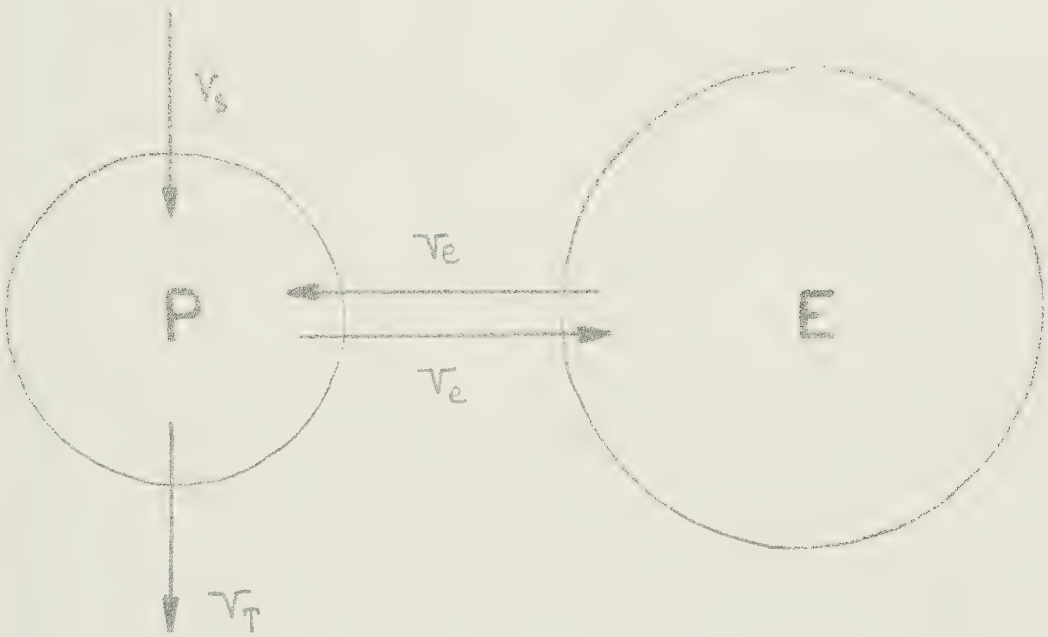
Différents modèles à deux compartiments ont donc été proposés :

- MILHAUD & Coll. (130) ont adopté un modèle mamillaire.
- O'RIORDAN et AURBACH (143) un modèle caténaire.

Mais pour déterminer les principaux paramètres du métabolisme calcique, un modèle mamillaire à deux compartiments suffit, et c'est celui-ci que nous avons choisi.

Il peut être représenté de la manière suivante (voir schéma p. 88)

- un compartiment P, rapidement échangeable est en équilibre avec un compartiment E, plus important, lentement échangeable.
- Ve représentant l'intensité des échanges, c'est à dire le flux.
- P comprend le calcium sanguin, celui des liquides extracellulaires et une fraction rapidement échangeable du calcium osseux (mécanisme ionique).

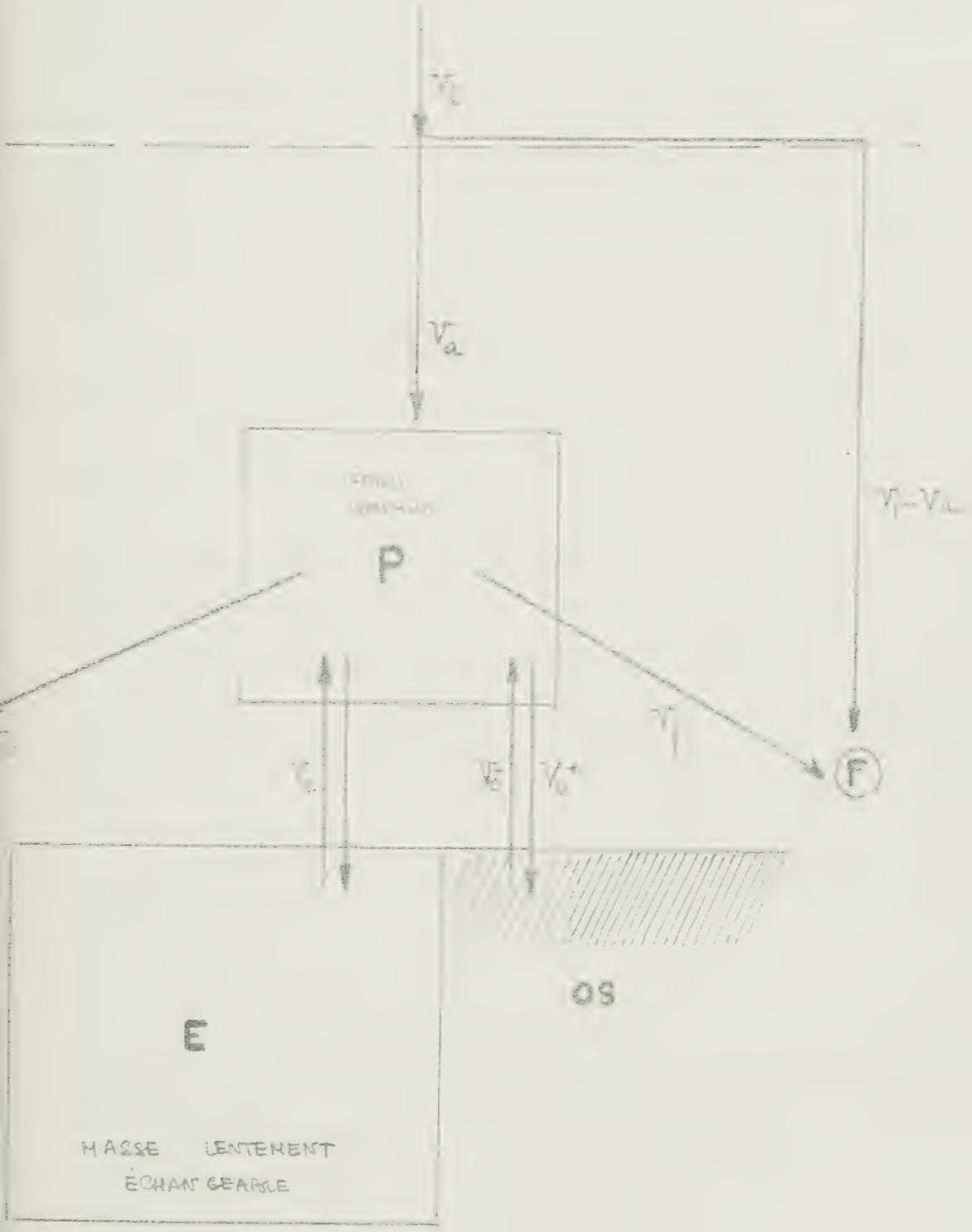


REPRÉSENTATION M. COMPARTIMENTALE

DU MÉTABOLISME CALCIQUE DU RAT

LES DIFFERENTES VOIES

PHYSIOLOGIQUES DU CALCIUM CHEZ LE RAT.



- E représente la fraction la moins échangeable du calcium osseux et qui est disponible à la recristallisation.

Outre un échange avec la masse de calcium recristallisable E, le fond commun P est le siège d'un double processus d'entrées (V_x) et de sorties (V_y) représenté par le Turn Over (V_T). Le système étant en état stationnaire, le Turn Over VT représente la somme des entrées ou la somme des sorties. Les entrées V_S sont de deux sortes :

1°) V_a : représentant la partie du calcium ingéré V_i absorbée par l'intestin.

2°) V_o : représentant le calcium détaché de l'os, c'est-à-dire l'ostéolyse.

A ces apports d'origine alimentaire et osseuse, correspondent trois formes de sorties V_T.

1°) V_f : quantité de calcium excrétée par l'intestin, c'est-à-dire le calcium endogène fécal. On retrouve dans les selles la fraction du calcium non absorbée par l'intestin $V_i - V_a$, et le calcium endogène fécal : V_f.

Le calcium fécal total est donc égal à $(V_i - V_a) + V_f$ et α, le coefficient d'absorption intestinale à $\frac{V_a}{V_i} \times 100$.

2°) V_u, représentant la calciurie.

3°) V_{o+}, le calcium fixé sur l'os, c'est-à-dire l'ostéogénèse.

Enfin, le bilan osseux Δ est égal à : $V_{o+} - V_{o-}$

Toutes ces grandeurs sont exprimées en masses de calcium par unité de temps.

On peut donc schématiser le métabolisme calcique du rat de la manière suivante (schéma p. 91)

b) - Détermination théorique des paramètres du modèle :

Nous ne nous attarderons pas sur la résolution de ce système mamillaire à deux compartiments qui ne présente aucune difficulté. Pour cela, les deux groupes de données expérimentales suivantes sont nécessaires :

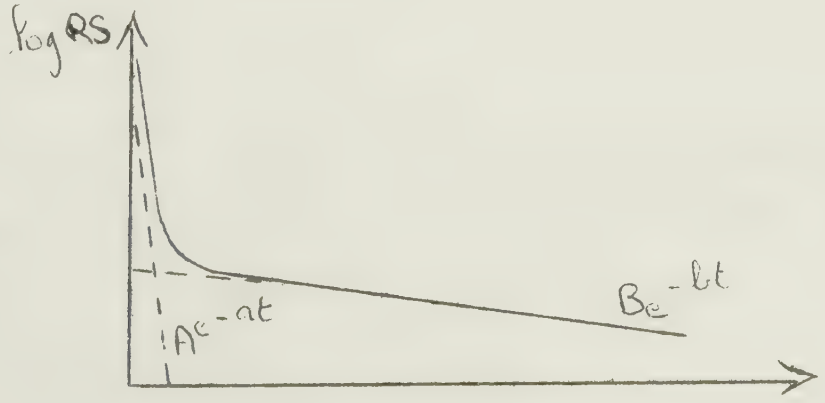
- celles fournies par l'analyse de la courbe de décroissance de la RAS sérique après injection instantanée d'une dose traceuse de calcium marqué.

- celles fournies par l'analyse chimique : le calcium ingéré V_i, la calcémie et le calcium fécal F.

La courbe de décroissance de la RAS sérique est, dans le cas d'un système à deux compartiments, de la forme suivante :

$$RS = Ae^{-at} + Be^{-bt}$$

Elle est donc représentée en coordonnées semi-logarithmiques par une courbe du type suivant :



On peut la décomposer en deux monoexponentielles : Ae^{-at} et Be^{-bt}. A et B représentant les ordonnées à l'origine et a et b les pentes des courbes.

Connaissant RI (la radioactivité injectée), A, B, a, b, on peut calculer : P, V_T, V_e, E, V_u, V_F et V_o+

D'autre part, si F et V_i sont mesurés, les autres paramètres du métabolisme calcique : le bilan osseux Δ, V_o-, Va et α, peuvent être facilement obtenus.

Il est possible d'effectuer tous les calculs relatifs à la résolution de ce système bicompartimental à la main, mais cela représente une perte de temps et un travail fastidieux. Nous avons eu l'occasion d'utiliser un ordinateur IBM 360-44. Le programme employé suit exactement la méthode de calcul que nous venons de décrire sommairement et qui est explicitée ci-contre.

$$P = \frac{RI}{A + B}$$

$$VT = \frac{P \times a \times b \,(A+B)}{A \times b + B \times a}$$

$$^{*}VV = \frac{P \times (A \times a + B \times b)}{A + B}$$

---

* VV est un intermédiaire de calcul. Cette expression représente la totalité des échanges affectant le compartiment P (VE + VT).

$$VE = VV - VT$$

$$RM = \frac{A \times b + B \times a}{A + B}$$

$$E = \frac{VE}{RM}$$

$$\int Rs = -\frac{A}{a} e^{-at} - \frac{B}{b} e^{-bt} + \frac{A}{a} + \frac{B}{b}$$

$$Vu = \frac{Ru}{\int_{t_1}^{t_2} Rs}$$

$$VF = \frac{Rf}{\int_{t_1}^{t_2} Rf}$$

$$VOP = VT - Vu - VF$$

$$\Delta = VI - F - Vu$$

$$VOM = VOP - \Delta$$

$$VA = VT - VOM$$

$$\alpha = \frac{VA \times 100}{VI}$$

Cet ordinateur (de capacité de mémorisation 128 K) est extrèmement rapide et la durée des calculs de quelques secondes.

De façon plus pratique, nous allons bientôt pouvoir profiter des avantages du "TIME SHARING" : cela consiste à disposer d'un terminal d'ordinateur sur le lieu même du travail, relié par ligne téléphonique à

une unité centrale (Paris).

Notre programme sera conservé dans la mémoire de cet ordinateur central. Il suffira donc d'introduire nos données pour obtenir immédiatement les paramètres du système bi-compartimental.

c) Réalisation du bilan calcique chez le rat :

I°) Conduite de l'expérience :

Elle est schématisée sur la figure de la page 94.

- Au temps t = 0

40 microcuries de ^{45}Ca sont injectés dans la veine caudale du rat. L'animal est placé dans une cage à métabolisme.

- Aux temps t = 2^h, 4^h, 6^h, 24^h, 48^h

0, 05 ml de sang sont prélevés par ponction intracardiaque sous très légère anesthésie à l'éther.

- Au temps t = 72^h

l'animal est sacrifié.

On recueille 5 cc de sang par ponction intra-aortique.

La nourriture est libre, et la quantité de calcium ingéré quotidiennement est déterminée en fin d'expérience.

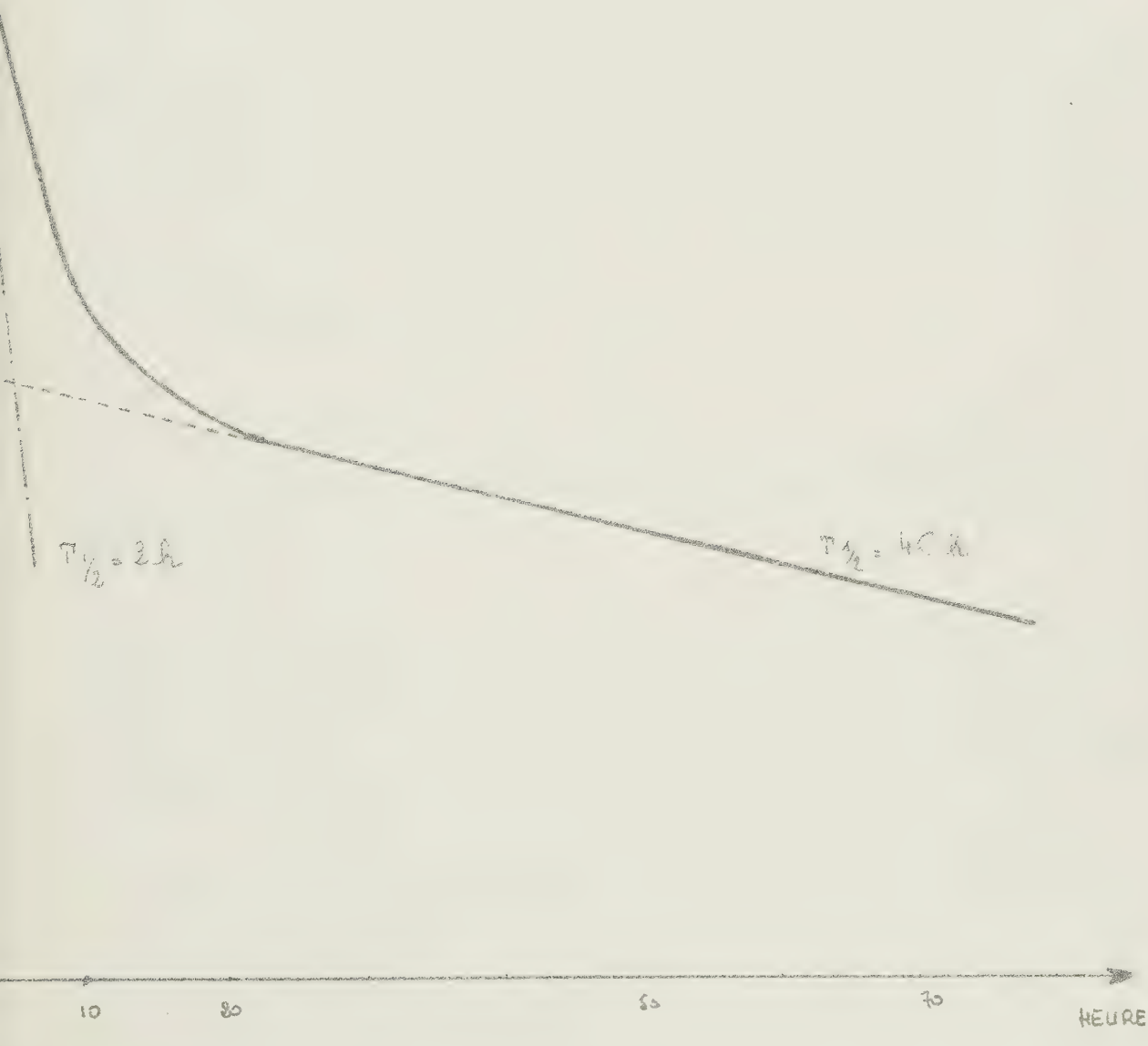
Les urines sont recueillies sur papier filtre, entre 0 et 72^h. D'autre part, aux temps 0^h et 72^h, une suspension de carmin est injectée dans l'estomac du rat au moyen d'une sonde : on recueille les selles émises pendant cette période.

Temps	Aliments	Sang	Urines	Selles
0^h	Pesée des aliments.	Injection ^{45}Ca	Mise en place papier filtre	injection carmin 2 %
2^h		Prise de sang intracardiaque		
4^h 6^h 24^h 48^h		idem idem idem idem		
72^h	Pesée des aliments	sacrifice de l'animal Prise de sang aortique	Recueil des urines	Recueil des selles
Données expérimentales fournies	Vi	Courbe de décroissance de la RAS A a B b	$\int_0^{72^h} Ru$	$\int_0^{72^h} Rf$ F

COURBE DE DECROISSANCE DE LA RADIOACTIVITÉ

SPÉCIFIQUE D'UNE SOLUTION OBTENUE APRÈS INJECTION DE 10 µlit DE Ca^{45}

É SPECIFIQUE



2°) Mesures de la radioactivité. Dosages chimiques.

- Les échantillons de sang d'un volume de 0, 02 ml sont évaporés sur une capsule d'aluminium et comptés devant la fenêtre d'un compteur proportionnel "Nuclear Chicago".

- Connaissant la calcémie déterminée sur le dernier échantillon de sang, on peut tracer la courbe de décroissance de la RAS.

- Les selles et le papier filtre ayant absorbé l'urine sont mis à incinérer dans un four à 600° pendant 8 heures. Les cendres sont reprises par HCl au 1/2 et le volume est complété à 100 cc. Un cc de cette solution neutralisée est précipité par une solution d'oxalate d'ammonium.

L'oxalate de calcium formé est recueilli sur un filtre "Millipore", dont la radioactivité est comptée.

On obtient donc $\int_0^{72h} Rf$ et $\int_0^{72h} Ru$

- La solution de calcium fécal est diluée une nouvelle fois au 1/50 , et on dose le Ca de cette solution par complexométrie à l'EDTA en présence de calcéine.

N.B. - Il est inutile de doser le Ca urinaire puisqu'il peut être déterminé à partir de la radioactivité totale urinaire. Ceci est correct et valable si l'on considère que la RAS du Ca urinaire est à tous moments identique à celle du Ca sanguin.

II) RESULTATS

a) Chez le rat témoin (voir tableau)

b) Chez le rat carencé en iode :

L'étude du bilan chez le rat carencé en iode (voir tableau) .) montre des différences significatives avec le rat témoin.

1°) Le fond commun est augmenté : Ceci est en rapport avec l'hypercalcémie observée et dû à une augmentation de la quantité de Ca absorbée par l'intestin. Le déficit en hormone thyroïdienne explique l'hyperabsorption intestinale. FRIEDLAND & Coll. (60) ont en effet montré que l'hyperthyroïdisme entraîne une baisse de l'absorption intestinale du calcium.

2°) Une augmentation très brutale de la calciurie apparaît après trois semaines de régime.

Chez l'homme hypothyroïdien, des lésions rénales, en particulier une néphrocalcinose, ont souvent été observées , mais ceci n'est pas constant (168) (95) (44).

Chez l'animal, MATHIEU et ROYER (119), réalisant une thyroïdectomie à l'^{131}I chez le rat à la naissance, ont constaté une néphrocalcinose.

Le problème de l'origine de cette hypercalciurie se pose :

- est-elle dûe simplement à l'hypercalcémie prolongée ?
- ou est-elle liée à l'absence d'hormone thyroïdienne ?

Des auteurs ont cru pouvoir l'expliquer par un trouble du métabolisme de la vitamine D (169) dont le catabolisme serait ralenti au cours de l'hypothyroïdie.

Les bilans chez le rat carencé en iode et en calcium nous permettront de déterminer cette origine.

3°) La différence portant sur le turn-over est à peine significative. Or, en raison de l'absence de T_4, il devrait être très diminué. En fait, cet effet existe réellement, mais il est masqué par la fuite calcique urinaire supplémentaire qui augmente le turn-over.

4°) Il n'existe aucune différence sur VE et E.

Le coefficient $\frac{VE}{E}$ n'est pas modifié.

Or E représente une masse de Ca lentement échangeable, disponible à la recristallisation.

5°) Bilan osseux :

C'est au niveau de l'os que les résultats les plus intéressants ont été observés.

Il y a abaissement de l'ostéogénèse et effondrement de l'ostéolyse.

Il importe donc de savoir à quoi sont dûes ces baisses. Théoriquement, on peut envisager trois causes :

- Absence de T_4
- Inhibition parathyroïdienne.
- Hypersecrétion de calcitonine.

Enfin, nous n'avons constaté aucune variation significative du bilan calcique Δ malgré l'effondrement de l'ostéolyse. La calciurie très importante, constituant une fuite supplémentaire, peut expliquer cette anomalie.

c) Chez le rat carencé en iode et en calcium: (voir tableau)

Tout se passe comme si le rat carencé en iode était le siège d'une surcharge calcique dûe à une hyperabsorption intestinale. Il était donc normal d'utiliser un régime carencé I_2 + Ca empêchant cette surcharge calcique et permettant à l'activité parathyroïdienne de se maintenir.

Comparés à ceux obtenus avec les rats carencés en iode, les résultats sont les suivants :

1°) Le fond commun est abaissé, il est presqu'identique à celui des rats normaux.

Ceci est logique, car en raison de la carence, la quantité de calcium absorbée est très diminuée, bien que le coefficient d'absorption intestinale soit élevé.

2°) La calciurie et le calcium endogène fécal sont très bas. Ceci permet de penser que l'hypercalciurie du rat carencé en I_2 n'est que la conséquence d'une surcharge calcique prolongée, et nous permet également d'exclure le rôle éventuel de la vitamine D

3°) Le turn-over est abaissé.

4°) Au niveau de l'os, on peut noter une légère baisse de l'ostéogénèse, conséquence de l'apport alimentaire réduit. Mais le résultat le plus intéressant concerne la vitesse d'ostéolyse dont la valeur est sensiblement égale à la moitié de la normale. Ceci est probablement dû à l'activité parathyroïdienne.

On peut donc conclure qu'il existe chez le rat carencé en iode une inhibition parathyroïdienne secondaire à l'hyperabsorption intestinale et l'hypercalcémie qui s'ensuit.

d) Chez le rat carencé en iode soumis à l'injection quotidienne de thyroxine (Voir tableau)

Nous avons vu que la calcémie du rat carencé en iode était élevée. L'administration quotidienne de 20 μg de T_4 pendant six jours provoque une baisse significative de la calcémie. Nous avons donc effectué des bilans au ^{45}Ca chez des rats carencés en iode supplémentés en thyroxine afin de voir si d'autres paramètres du métabolisme calcique reviendraient également à la normale.

1°) Résultats des bilans des rats témoins (T + T_4)(voir tableau)

Nos expériences propres sur des rats normaux, soumis à l'injection quotidienne de 20 μg de T_4 pendant dix jours, font ressortir une augmentation très nette du fond commun P et de l'intensité des échanges entre P et E (VE), du Turn-Over VT. Le bilan osseux est moins positif et les intensités de l'ostéolyse et de l'ostéogénèse sont nettement augmentées par rapport aux rats normaux. Ces résultats sont caractéristiques de l'action de la T_4

2°) Résultats des bilans des rats carencés en I_2 (C + T_4) soumis à l'action de la thyroxine :

Plusieurs phénomènes sont significatifs :

- le fond commun est identique à celui des rats témoins, ceci étant dû probablement à une diminution de l'absorption intestinale V_a du Ca.

TEMOINS

P	VT	VE	E	VU	VF	F	VO^+	$\triangle$	VO^-	VA	VI	α
20	57	95	74	1,75	5,5	163	50	+35	15	42	200	21
19	60	72	57	1,01	7,2	83	52	+16	36	24	100	24
23	90	86	79	0,86	4,9	80	84	+19	65	25	100	25
26	83	144	85	0,72	4,7	114	78	+18	60	24	133	18
23	68	67	50	0,48	3,6	138	64	+51	14	55	189	29
22	75	90	59	0,47	4,7	151	70	+25	45	30	176	17
18	51	78	47	0,06	6,1	94	45	+22	23	28	116	24
18	42	91	76	0,42	5,4	111	36	+25	12	30	136	22
24	56	95	61	0,80	4,8	132	51	+24	27	30	157	19
26	64	107	100	1,70	5,2	138	57	+33	23	40	173	23
25	66	124	114	1,52	5,3	75	59	+31	27	38	108	35
22 $\pm$ 1,76	61,11 $\pm$ 4,5	94,14 $\pm$ 6,09	75,00 $\pm$ 8,33	0,96 $\pm$ 0,37	5,23 $\pm$ 0,56	116,54 $\pm$ 20,43	54,71 $\pm$ 4,99	+26,06 $\pm$ 4,45	27,2 $\pm$ 6,12	32,67 $\pm$ 5,24	144,36 $\pm$ 24,51	23,17 $\pm$ 3,87

CARENCES en IODE

P	VT	VE	E	VU	VF	F	VO^+	Δ	VO^-	VA	VI	α
30	55	91	85	13	4,4	55	38	32	6	51	100	51
33	52	114	53	3	2,4	29	47	39,4	7,6	44	71	62
34	40	106	67	4	4,2	37,5	33	28,5	4,5	35,5	70	51
27	63	76	47	17	5,9	55	40	37,6	2,4	60,6	110	55
27	52	78	79	12	4,2	59	36	29	7	45	100	45
21	44	45	32	14	3,6	37	26	23	3	41	74	55
23	35	71	58	15	9,2	51	11	8,5	2,5	32,5	75	43
$30,2 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 4,22$	$48,6 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 7,83$	$79 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 13,55$	$56,25 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 13,46$	$14,2 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 2,30$	$4 \pm 0,42$	$46,14 \pm 10,91$	$34,6 \pm 6,77$	$31,5 \pm 6,48$	$4,71 \pm 2,03$	$43,2 \pm 6,27$	$85,71 \pm 15,46$	$51,40 \pm 5,13$
↗	↘	–	–	↗	↘	↘	↘	–	↘	↗	↘	↗

COMPARAISON aux résultats "TEMOINS"

↗ augmentation
– pas de variation significative
↘ diminution

CARENCES en I_2 + Ca

P	VT	VE	E	VU	VF	F	VO^+	Δ	VO^-	VA	VI	α
17	26	101	83	0,13	0,90	4	25	+11	14	12	15	79
21	34	106	53	0,13	0,20	12	34	+12	22	12	24	49
14	23	82	108	0,05	0,55	11	22	+ 7	15	8	18	44
23	36	117	116	0,16	2,10	4	33	+ 5	28	7	9	71
21	25	84	52	0,46	2,9	4	22	+11	12	14	15	93
17	17	102	70	0,53	0,80	5	16	+ 4	12	6	10	58
22	25	46	23	0,27	0,80	5	24	- 3	27	2	2,7	73
19,6 $\pm$ 3	26,6 $\pm$ 5,30	95 $\pm$ 13,82	73 $\pm$ 28	0,17 $\pm$ 0,08	0,77 $\pm$ 0,18	6,43 $\pm$ 3,25	23,25 $\pm$ 2,38	8,33 $\pm$ 3,43	15 $\pm$ 5,11	9,75 $\pm$ 4,10	13,28 $\pm$ 6,53	70,25 $\pm$ 14

COMPARAISON aux résultats "CARENCES EN IODE".

↘ ↘ — — ↘ ↘ ↘ ↘ ↘ ↗ ↘ ↘ ↗

P	VT	VE	E	VU	VF	F	Vo^+	$\triangle$	Vo^-	VA	VI	α
23	64	145	79	11	3	98	50	13	37	27	122	22
14	45	94	105	10	4	84	31	6	25	20	100	20
20	64	168	82	2	1	76	60	22	39	25	100	25
20	68	167	76	11	3	119	54	29	25	43	159	27
25	84	153	216	11	3	74	70	15	54	30	100	30
22	58	176	74	10	3	63	45	20	25	33	113	29
MOYENNES												
22	63,5	161,8	77,75	10,8	3,2	83	52,25	17,5	30,2	29	107	25,75
$\pm$ 2,63	$\pm$ 6,55	$\pm$ 15,52	$\pm$ 5,57	$\pm$ 1,04	$\pm$ 0,6	$\pm$ 11,60	$\pm$ 10,01	$\pm$ 6,68	$\pm$ 8,88	$\pm$ 5,03	$\pm$ 12,54	$\pm$ 4,77
Comparaison aux résultats "Carencés en Iode"												
↘	↗	↗	↗	—	—	↗	↗	↘	↗	↘	—	↘
Comparaison aux résultats "Témoins".												
—	—	↗	—	↗	↘	—	—	—	—	—	↘	—

TEMOINS + T_4

P	VT	VE	E	VU	VF	F	Vo^+	$\triangle$	Vo^-	VA	VI	α
38	68	100	62	0,31	5	131	62	21	42	26	152	17
31	76	112	67	0,39	7	138	69	20	49	27	158	17
34	74	152	70	0,41	4	128	69	18	51	22	146	15
27	69	122	66	0,27	5	131	64	19	45	24	150	16
32 ± 7,29	71,75 ± 6,70	121,5 ± 35,3	66,25 ± 5,28	0,34 ± 0,11	5,25 ± 2	132 ± 6,75	66 ± 5,66	19,5 ± 2,06	46,75 ± 6,43	24,75 ± 3,56	151,5 ± 7,95	16,25 ± 3,18
COMPARAISON aux resultats des "TEMOINS".												
↗	↗	—	—	↘	—	—	↗	↘	↗	↘	—	↘

Tableau Récapitulatif.

	P	VT	VE	E	VU	VF	F	Vo^+	Δ	Vo^-	VA	VI	α
T	22 ± 1,76	61,11 ± [illegible]	94,14 ± 6,09	75,00 ± 8,33	0,96 ± 0,37	5,23 ± 0,56	116,54 ± 20,43	54,71 ± 4,99	26,06 ± 4,45	27,2 ± 6,12	32,67 ± 5,24	144,36 ± 24,51	23,17 ± 3,17
C	30,2 ± 4,22	48,6 ± 7,83	79 ± 13,55	56,25 ± 13,46	14,2 ± 2,39	4 ± 0,42	46,14 ± 10,91	34,6 ± 6,77	31,5 ± 6,48	4,71 ± 2,03	43,2 ± 7,27	85,71 ± 15,46	51,40 ± 5,13
T + T_4	32 ± 7,29	71,75 ± 6,70	121,5 ± 35,3	66,25 ± 5,28	0,34 ± 0,11	5,25 ± 2	132 ± 6,75	66 ± 5,66	19,5 ± 2,06	46,75 ± 6,43	24,75 ± 3,56	151,5 ± 7,95	16,25 ± 3,18
C + T_4	22 ± 2,63	63,5 ± 6,55	161,8 ± 15,52	77,75 ± 5,57	10,8 ± 1,04	3,2 ± 0,6	83 ± 11,60	52,25 ± 10,01	17,5 ± 6,68	30,2 ± 8,88	29 ± 5,03	107 ± 12,54	25,75 ± 4,77
C + Ca	19,6 ± 3	26,6 ± 5,30	95 ± 13,82	73 ± 28	9,17 ± 0,08	0,77 ± 0,18	6,43 ± 3,25	23,25 ± 2,38	8,33 ± 3,43	15 ± 5,11	9,75 ± 4,10	13,28 ± 6,53	70,25 ± 14

Les moyennes sont affectées d'un intervalle de confiance pour $P \leqslant 0,05$

- le fait d'administrer de la thyroxine au rat carencé en iode ne fait pas baisser l'hypercalciurie.

- le compartiment E ne varie pas, mais le taux de renouvellement $\frac{VE}{E}$ est très augmenté.

- au niveau osseux, les résultats semblent les plus intéressants : l'injection de T_4 provoque un retour à la normale de la vitesse d'ostéolyse.

Or, MILHAUD & Coll. (9) ont montré que la parathormone et la thyroxine ont des effets égaux en intensité et additifs. Il est donc vraisemblable que l'administration de la thyroxine permet un fonctionnement normal du métabolisme calcique et une reprise de l'activité parathyroïdienne. Il en résulte une augmentation du turn-over, qui reprend lui aussi une valeur normale.

En conclusion, l'administration de thyroxine au rat carencé en iode, provoque un retour à la normale de pratiquement tous les paramètres du métabolisme calcique.

III - CONCLUSION

Les bilans au ^{45}Ca ont montré l'importance des troubles du métabolisme calcique provoqué par un régime carencé en iode, en particulier au niveau osseux : l'ostéolyse est effondrée. L'administration de thyroxine suffit à supprimer toutes les anomalies sauf l'hypercalciurie qui, cependant, n'apparait pas si on emploie un régime carencé en iode et en calcium.

TROISIEME PARTIE : ACTION DE LA CALCITONINE EXOGENE.

Les bilans au ^{45}Ca ont mis en évidence l'importance de la thyroxine sur le métabolisme calcique du rat puisqu'une carence en iode entraîne des troubles sévères s'apparentant à une surcharge calcique.

Nous avons, d'autre part, précisé le rôle de la parathormone dans l'hypothyroïdie.

Mais ces épreuves ne nous ont pas permis d'apprécier l'importance de la calcitonine : nous avons seulement pu envisager l'hypothèse d'une hypersécrétion de calcitonine en réponse à l'hypercalcémie, qui permettrait d'expliquer partiellement l'effondrement de l'ostéolyse.

C'est pourquoi, nous avons pensé étudier l'effet de la calcitonine exogène chez le rat normal, le rat carencé en iode, le rat carencé en iode et en calcium et le rat carencé en iode supplémenté en thyroxine, dans le but de vérifier s'il existe une relation entre l'action hypocalcémiante de la TCT et la valeur de l'ostéolyse. On sait en effet, que la calcitonine exogène ne peut agir si l'ostéolyse est effondrée.

1) CONDUITE DE L'EXPERIENCE

a) Constitution des lots :

Quatre groupes de rats ont été formés :

- témoins.
- carencés en iode

- carencés en iode et en calcium.

- carencés en iode supplémentés en thyroxine.

b) Préparation de la calcitonine.

88 MRC de calcitonine "ARMOUR" sont dissous dans 100 ml de solution tampon pH = 4 d'acétate de sodium additionnée de 0,1 % d'albumine bovine. Un ml de cette solution contient 880 mU MRC.

c) Déroulement de l'épreuve :

Elle consiste à injecter par voie intraveineuse 200 mU. MRC de calcitonine par 100 gr de poids de rat non à jeun.

Le sang est prélevé par voie aortique une heure après et la calcémie est dosée.

II) RESULTATS.

Ils sont rassemblés dans le tableau p. 103.

1) Chez les témoins.

La calcitonine provoque une baisse importante de la calcémie (15,4 mg).

2) Chez les rats carencés en iode.

La baisse obtenue avec la calcitonine chez ces animaux est de 6 mg seulement. Il faut remarquer que nous avons évité de faire jeûner les animaux la nuit précédant l'expérience. En effet, nous nous sommes placés dans les conditions expérimentales des bilans au calcium [15] pour

$P \leq 0,05$	TAMPON	CALCITONINE	Δ
TEMOINS	$103,2 \pm 1,68$	$87,8 \pm 1,70$	15,4
CARENCES en IODE	$114 \pm 2,80$	$108 \pm 2,10$	6
CARENCES en IODE + T_4	$114 \pm 2,80$	$99, \pm 11,6$	15
CARENCES en IODE et CALCIUM	$93,9 \pm 2$	$78,5 \pm 3,4$	15,4

lesquels la notion d'état stationnaire est très importante.

3) Chez les rats carencés en iode et en calcium

Nous avons obtenu avec la calcitonine une baisse de la calcémie identique à celle des témoins.

4) Chez les rats carencés en iode supplémentés en T_4.

Dans une série d'expériences antérieures (voir tableau) nous avons mis en évidence une diminution de l'hypercalcémie du rat carencé en iode sous l'influence de la thyroxine.

Dans cette nouvelle série d'expériences, (couplées avec les essais de calcitonine), nous n'avons pu retrouver cette observation. Cependant, les différences de calcémie dues à la calcitonine (15 mg) sont comparables à celles des témoins (15,4 mg).

III - CONCLUSION

L'épreuve à la calcitonine exogène montre que cette dernière est peu active chez le rat carencé en iode mais qu'elle est efficace chez le rat carencé en iode et en calcium ou supplémenté en thyroxine.

Ceci est en accord avec les bilans au calcium 45.

On peut donc dire que, en raison de l'ostéolyse effondrée, la calcitonine endogène ou exogène a une marge d'action réduite chez le rat carencé en iode.

Tout facteur permettant à l'ostéolyse de reprendre une valeur appréciable, permet à la calcitonine exogène et probablement endogène

de retrouver toute son efficacité.

Ceci est aussi en accord avec les travaux de MILHAUD (129) de MITTLEMAN & Coll. (133) et de MARTIN et Coll. (165).

IV° PARTIE : DISCUSSION GENERALE.

Les résultats des bilans au ^{45}Ca et des épreuves à la calcitonine exogène permettent d'envisager deux problèmes :

1°) Y a-t-il secrétion de calcitonine au cours de l'hypothyroïdie ?

2°) Quels sont les rôles respectifs de la thyroxine et de la calcitonine dans le métabolisme du calcium ?

1)° Calcitonine et hypothyroïdie :

Certains auteurs ont voulu expliquer par un manque de calcitonine circulante les troubles divers de l'hypothyroïdie expérimentale.

- TALMAGE et MORII (134) ont réalisé des hypercalcémies provoquées chez le rat rendu hypothyroïdien par carence en iode, administration de méthyl-thiouracycle ou par l'I_2^{131} à fortes doses. Dans l'ensemble, le retour à la normale de la calcémie est ralenti. Ils en ont déduit une absence de calcitonine qu'ils ont expliquée ainsi : "Puisque l'iode n'est pas considéré comme faisant partie de la molécule de calcitonine, on ne peut que faire des hypothèses sur le rôle de cet élément dans les divers processus de synthèse de cette hormone".

- D'autres auteurs (175) (90) ayant effectué la même épreuve chez l'homme hypothyroïdien, ont montré que le retour à la normale de la calcémie était ralenti et ont également interprété cette anomalie par un manque de calcitonine.

- Par ailleurs, DUNCAN et CARE (45) ont rendu le porc hypothyroïdien par administration de méthyl-thiouracycle ; ils ont perfusé ensuite la thyroïde par des solutions riches en calcium, et constatèrent que la baisse de la calcémie est beaucoup plus faible que chez le témoin. Pour eux, cette anomalie était due à un trouble de secrétion de la calcitonine, secondaire à l'hyperplasie de la thyroïde.

La critique que l'on peut adresser à ces auteurs est qu'ils n'ont pas envisagé ce qui se passait au niveau de l'os. Or, on sait que la calcitonine provoque une hypocalcémie en bloquant l'ostéolyse. Il est possible d'envisager une autre hypothèse : la calcitonine bien que sécrétée ne pourrait agir.

Or, nos expériences chez le rat carencé en iode montrent un effondrement de l'ostéolyse pouvant expliquer l'impossibilité d'agir pour la calcitonine endogène. La preuve en est que si on injecte de la calcitonine exogène à des rats carencés en iode, la réponse obtenue est beaucoup plus faible que celle obtenue avec l'animal normal. D'autres expériences utilisant la calcitonine exogène ont été réalisées chez l'animal thyroïdectomisé Il est ainsi créé un manque de calcitonine et d'hormones folliculaires :

- chez le chien, elle se montre totalement inactive (JENIFER et JOWSEY (97) ; ce que l'on peut également interpréter par un effondrement de l'ostéolyse.

- Chez le rat. TALMAGE et KENNEDY (179) utilisent des rats thyroïdectomisés et des rats thyroïdectomisés supplémentés en thyroxine. Dans les deux cas, ils observent une action intense et prolongée de la calcitonine sur la calcémie.

Nous remarquerons que les conditions expérimentales de ces auteurs étaient différentes des notres en ce sens qu'ils faisaient jeûner les rats une nuit avant l'expérience.

- GITTES et IRVIN (67) ont effectué des épreuves d'hypercalcémie provoquée chez le rat thyroparathyroïdectomisé et le rat thyroparathyroïdectomisé supplémenté en thyroxine. Ils ont constaté que le retour à la normale de la calcémie était plus rapide chez les animaux supplémentés en thyroxine. Selon ces auteurs, les troubles observés après thyroïdectomie chez l'animal s'expliquent par l'absence conjuguée de thyroxine et de calcitonine.

- D'autre part, YASUMURA & Coll. (199) ont mesuré par des essais biologiques le contenu en calcitonine du rat carencé en iode et ils ont trouvé que ce dernier était normal.

Toutes ces expériences nous amènent à conclure qu'au cours de l'hypothyroïdie expérimentale, la calcitonine ne peut agir, même si elle est secrétée. Chez l'animal carencé en iode, plusieurs raisons nous font penser qu'elle est hypersecrétée :

- L'hypercalcémie crée un stimulus permanent.

- Le fait que la calcitonine exogène aggisse mal permet de penser que l'hormone endogène agit au maximum de ses possibilités.

- Des travaux histologiques récemment effectués dans notre Laboratoire par Mademoiselle MOURA mettent en évidence une augmentation du nombre de cellules "C" dans la thyroïde, signe d'une hypersecrétion de calcitonine.

Le problème de la présence de calcitonine au cours de l'hypothyroïdie humaine est beaucoup plus complexe (94) (93) (111). Chez l'enfant, si l'on se refère à LAMBERT & Coll. il semble qu'il faille faire une distinction entre l'athyréose, les ectopies thyroïdiennes et les troubles de l'hormono-synthèse.

Notons cependant que, dans leurs expériences, ces auteurs ont observé une baisse plus importante et un retour tardif à la normale de la calcémie après injection de calcitonine. Ceci ne correspond pas aux résultats que nous avons obtenus chez le rat carencé en iode.

Mais malgré cela, comme nous mêmes, ces auteurs ne pensent pas qu'il y ait un manque de sécrétion de calcitonine chez l'enfant hypothyroïdien car l'administration de T_3 provoque une correction de la courbe d'hypocalcémie.

2) Rôle de la THYROXINE et de la CALCITONINE dans la régulation du métabolisme calcique.

Les bilans au ^{45}Ca ainsi que l'épreuve à la calcitonine exogène montrent que l'absence de thyroxine est la cause principale des troubles observés lors de la carence en iode. On peut les expliquer de la façon suivante :

L'absence de thyroxine entraîne une hyper-absorption intestinale du calcium qui provoque :

- une augmentation du fond commun.
- une hypercalcémie et une hypercalciurie.

L'hypercalcémie entraîne une inhibition parathyroïdienne et une hypersécrétion de calcitonine.

Au niveau osseux, ces deux derniers facteurs s'associent au manque de thyroxine, ce qui explique les baisses de l'ostéogénèse et de l'ostéolyse.

Chez le rat carencé en iode, l'administration de thyroxine ramène à la normale pratiquement tous les paramètres du métabolisme calcique sauf l'hypercalciurie, apparaissant comme un trouble irréversible.

MILHAUD & Coll. (43) réalisant une thyroparathyroïdectomie chez le rat, montrent que la thyroxine et la parathormone ont sur l'ostéolyse des effets additifs et de même intensité.

JENIFER et JOWSEY (97) ont étudié l'action des sels de calcium, de l'EDTA, de la parathormone et de la calcitonine chez le chien thyroïdectomisé ou rendu hyperthyroxinique. Ils ont pu montrer que "la thyroxine a un très grand rôle dans l'homéostasie calcique en stimulant directement l'activité métabolique des cellules osseuses, ceci étant en liaison avec son effet de régulation générale des métabolismes".

Selon certains auteurs, l'hormone thyroïdienne semble donc se placer au dessus de la parathormone et de la calcitonine.

Elle influence en effet profondément le niveau d'action de la parathormone (JENIFER et JOWSEY (97) et de la calcitonine et il ne semble pas que ces deux hormones soient nécessaires à son activité. Nous noterons également que la régulation de la parathormone et de la calcitonine sont sous contrôle humoral, alors que la production de thyroxine est sous contrôle hypophysaire. La place de la calcitonine dans l'homéostasie calcique est discutée (174) (54), mais comme elle existe toujours dans le sang, elle peut avoir un rôle physiologique important et inconnu. Le fait que la thyroxine normalise pratiquement tous les paramètres du métabolisme calcique semble montrer que la calcitonine n'a qu'un rôle limité chez l'hypothyroïdien. Elle est en effet incapable de ramener la calcémie du rat carencé en iode à la normale. Sa capacité d'action est limitée puisqu'elle dépend du niveau de l'ostéolyse.

D'autre part, il a été montré (69) que la calcitonine était également incapable de compenser entièrement un hyperparathyroïdisme.

La calcitonine exerce cependant une action profonde sur l'os : on ne peut donc nier qu'elle joue un rôle.

Mais comme le système calcitonine est rapidement dépassé lorsqu'il existe un trouble des autres facteurs régulateurs de l'homéostasie calcique, il semble qu'il ne puisse agir que lorsque ce métabolisme fonctionne normalement : la calcitonine permet certainement un ajustement de la calcémie grâce à son action intense et rapide s'opposant ainsi à la parathormone, dont l'action est lente et prolongée. Son rôle dans le métabolisme du phosphore qui semble très important reste à déterminer.

CONCLUSIONS GENERALES

Après quelques rappels concernant les métabolismes phospho-calcique et thyroïdien, nous nous sommes efforcés de résumer les travaux des divers auteurs tendant à mettre en évidence le rôle important joué par la glande thyroïde, grâce à ses hormones folliculaires et parafolliculaire, dans la régulation du métabolisme calcique.

Dans la partie expérimentale, nous avons étudié chez le rat le retentissement sur le métabolisme calcique de la carence en iode.

Pour cela, nous avons d'abord effectué des bilans calciques au moyen du ^{45}Ca permettant de mesurer de nombreux paramètres tel le fond commun (Ca rapidement échangeable) le Turn-Over, ou les vitesses de fixation osseuse Vo^+ et d'ostéolyse Vo^-.

Chez les rats carencés en iode, la modification principale est une chute importante de l'ostéolyse Vo^- associée à une hypercalcémie. Si l'on supplémente en Thyroxine ces animaux, nous voyons l'ostéolyse revenir à un niveau normal et la calcémie diminuer.

Nous avons ensuite pratiqué des "épreuves à la calcitonine". Celles-ci mettent en évidence une baisse moins importante de la calcémie chez les animaux carencés en iode. (réponse faible à la calcitonine) que chez des animaux témoins. Cette réponse se manifeste de nouveau si l'on injecte auparavant de la T_4 à ces animaux carencés.

Dans un dernier chapitre, nous discutons ces résultats qui montrent le rôle important des hormones thyroïdiennes iodées sur le processus d'ostéolyse qui est fortement réduit en leur absence, ainsi que l'incapacité pour la calcitonine d'agir sans un certain niveau d'ostéolyse. Une corrélation étroite importante existe donc entre la calcitonine et les hormones iodées thyroïdiennes.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMS (P.) - JOWSEY (J.)
"Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism : an experimental study". - Endocr. 1967, 81, 735-740.

2 - ALDRED (J.P.) - BASTIAN (J.W.) - STUBBS (R.K.) - HERMANN (W.R.) - ZEEDYK (R.A.)
"The effect of repeated calcitonin treatment on urine calcium, phosphorus and magnesium in the rat." - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells - London - July 21-24, 1969.

3 - ALIAPOULOS (M.A.) - GOLDHABER (P.) - MUNSON (P.L.)
"Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone". - Science - 1966, 151, 330-331.

4 - ALIAPOULOS (M.A.) - VOELKEL (E.F.) - MUNSON (P.L.)
"Assay of human thyroid glands for thyrocalcitonin activity". - J. Clin. Endocr. and Metab. - 1966, 26, 897-901.

5 - ALONSO (G.L.) - MESTORINO (R.J.) - HOUSSAY (A.B.)
"Kinetics of calcium metabolism in thyroidectomized rats". Endocr. - 1966, 78, 240-244.

6 - ARDAILLOU (R.) - MILHAUD (G.) - ROUSSELET (F.) - VUAGNAT (P.) - RICHET (G.).
"Effet de la thyrocalcitonine sur l'excrétion rénale du sodium et du chlore chez l'homme normal." - C.R. Acad. Sc. 1967, 264, 3037-3040.

7 - ARDAILLOU (R.) - VUAGNAT (P.) - MILHAUD (G.) - RICHET (G.)
"Effets de la thyrocalcitonine sur l'excrétion rénale des phosphates, du calcium et des ions H^+ chez l'homme".
Nephron. 1967, 4, 298-314.

8 - AU (W.Y.W.) - RAISZ (L.G.)
"Extraction and concentration of serum calcitonin with oxidized cellulose". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells - Abstracts. London, July, 21-24, 1969.

9 - AUBERT (J.P.) - CHERIAN (A.G.) - MOUKTAR (M.S.) - MILHAUD (G.)
"Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide du calcium 45. V - la thyroparathyroïdectomie et l'effet de la thyroxine et de la parathormone". - Bio. Chem. Pharmacol. - 1964, 13, 31-44.

10 - AVIOLI (L.V.) - BIRGE (S.) - HADDAD (J.) - STEINER (A.) - KIPNIS (D.)
"The role of glucagon and adenylcyclase in thyrocalcitonin release in dogs and fowl". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. Abstracts - London, July 21-24 - 1969.

11 - AZZALI (G.)
"Ultrastructure of the parafollicular cells." - In calcitonin : Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells.
Ed. by S. TAYLOR - Heinemann medical London - p. 152, 1968.

12 -- BAGHDIANTZ (A.) - BLANQUET (P.) - CROIZET (M.) - MOURA (A.M.) et TAYEAU (F.)
"A propos du facteur hypocalcémiant de la thyroïde (calcitonine)". C.R. Acad. Sc. - Paris. - 1965, 261, 2779-2781.

13 - BAGHDIANTZ (A.) - FOSTER (G.V.) - EDWARDS (A) - KUMAR (M.A) SLACK (E.) - SOLIMAN (M.A.) & Mac INTYRE (I.)
"Extraction and purification of calcitonin". - Nature, 1964, 203, 1027-1028.

14 - BARNICOT (N.A.)
"The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts". - J. Anat. (London) - 1948, 82, 233-248.

15 - BARTIER (F.C.) - PAK (C.Y.C.) - LIESCHITZ (M.) - EAST (D.)
"The role of calcium infusions and thyrocalcitonin in the treatment of metabolic bone diseases". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. - abstracts. July 21-24, 1969.

16 - BATES (W.K.) - Mac GOWEN (J.) - TALMAGE (R.V.)
"Influence of the parathyroids, on plasma hydroxyproline levels" Endocr. - 1962, 71, 189-195.

17 - BAXTER (E.) - FRASER (J.R.E.) - HARRIS (G.S.) - MARTIN (T.J.) MELICK (R.A.)
"Stimulation of glycosaminoglycan synthesis by thyrocalcitonin preparations". - M.J. Australia - 1968, I, 216-217.

18 - BEAUMONT (G.E.) - DODDS (E.C.) - ROBERTSON (J.D.)
"Calcium and phosphorus metabolism in thyrotoxicosis". - J. endocr. - 1940, 2, 237.

19 - BELL (N.H.)
"Purification and chemical studies of thyrocalcitonin". - In : calcitonin : symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. Ed. by S. TAYLOR - Heinemann Medical London - p. 77, 1968.

20 - BERNSTEIN (D.) - ALIAPOULOS (M.A.) - HATTNER (R.) - GEORGE (B.) - ROSE (B.) -
"Independence of the hypocalcemic effects of calcitonin and glucagon in the rat". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. - abstracts. London - July 21-24 1969.

21 - BERSON (S.A.) - YALOW (R.S.) - AURBACH (G.D.) - POTTS (J.T.)
"Immunoassay of bovin and human parathyroid hormone". - Proc. Nat. Acad. Sci. - 1963, 49, 613-617.

22 - BLANQUET (P.) - MEUNIER (J.M.) - CROIZET (M.) - MAYER (G.) MEYNIEL (G.)
"Activité thyréotrope des autogreffes de pituitaire". - C.R. des séances de la Soc. de Biol. - 1961, Tome CLV n° 4, 756.

23 - BORLE (A.B.)
"Effects of thyrocalcitonin on calcium transport in kidney cells". Endocr. 1969, 85, 194-199.

24 - BREIER (R.L.) - Mac PHERSON (H.T.)
"Hypercalcemia in concurrent hyperthyroidism and hyperparathyroïdism". - Arch. Intern. Med. U.S.A. - 1966, 118, n° 4, 310-313.

25 - BRONNER (F.) - THOMPSON (D.D.)
"Renal transtubular flux of electrolytes in dogs with special reference to calcium". - J. Physiol. - 1961, 157, 232-250.

26 - BUSSOLATI (G.) - PEARSE (A.G.E.)
"Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of pig and dog thyroid". - J. Endocr. - 1967, 37, 205-209.

27 - CARE (A.D.) - BATES (R.F.L.)
"Stimulation of calcitonin secretion by glucagon".
Proceedings of Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells Abstracts. London, July 21-24 1969.

28 - CARLSON (A.) - LINDQUIST (B.)
"Comparison of intestinal and skeletal effects of vitamin D in relation to dosage". - Acta Physiol. Scand. - 1955, 35, 53-55.

29 - CARTIER (P.) - PICARD (J.)
"Les hexoses phosphates et le mécanisme enzymatique de l'ossification". - Estratto da "Atti del ler Symposium sull' estere di corie e glucidi fosforilati". Milano. Sept. 1960.

30 - CARVALHEIRA (A.F.) - PEARSE (A.G.E.)
"Comparative cytochemistry of "C" cells esterases in the mammalian thyroid - parathyroid complex." - Histochemy - 1967, 8, 175-182.

31 - CERLETTI (P.) - IPOTA (P.L.) - TANCREDI (G.)
"Pyrophosphatase of bone" - Experientia - 1958, 14, 440-441.

32 - CHASE (L.R.) - AURBACH (G.D.)
"Parathyroid function and the renal excretion of 3-5 adenylic acid". - Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - 1967, 58, 518-525.

33 - CLARK (M.B.) - BOYD (G.W.) - BYFIELD (P.J.) - FOSTER (G.V.)
"A radioimmunoassay for human calcitonin". - Lancet - 1969, 2, 74-77.

34 - CLARK (J.D.) - KENNY (K.D.)
"Hog thyrocalcitonin in the dog : urinary calcium, phosphorus, magnesium and sodium responses". - Endocrinology - 1969, 84, 1199-1205.

35 - COCHRAN (M.) - YOUNG (M.M.) - SACKS (G.) - PEACOCK (M.) NORDIN (B.E.C.)
"Some acute effects of thyrocalcitonin in man." - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. Abstracts. July 21-24 1969.

36 - COPP (D.H.) - CAMERON (E.C.) - CHENEY (B.A.) - DAVIDSON (A.G.F.) - HENZE (K.G.)
"Evidence for calcitonin - New hormone from parathyroid that lowers blood calcium". - Endocrinology, 1962, 70, 638-649.

37 - COPP (D.H.) - COCKCROFT (D.N.) - KUEH (Y.)
"Calcitonin from ultimobranchial glands of dogfish and chickens". Science - 1967, 158, 924-925.

38 - COPP (D.H.) - KUCZERPA (A.V.)
"A new bioassay for calcitonin and effect of age and dictary on the response". - In : calcitonin : symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. Ed. by S. TAYLOR - Heinemann Medical London p. 18, 1968.

39 - CUNLIFFE (W.J.) - HALL (R.) - HUDGSON (P.) - GUDMUNDSSON(T.V)
"Calcitonin secreting thyroid carcinoma". - Lancet, 1968, 2, 63-66.

40 - DAMBACHER (M.A.) - GUNCAGA (J.) - HAAS (H.G.)
"Phosphaturic effect of calcitonin and parathyroid hormone in hypoparathyroid patients". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. Abstracts. July 21-24 1969.

41 - DAVID (N.J.) - VERNER (J.V.) - ENGEL (F.L).
"Hypercalcemia in thyrotoxicosis". - Am. J. Med. - 1962, 33, 94.

42 - DEFTOS (L.J.) - LEE (M.R.) - POTTS (J.T.jr).
"Radioimmunoassay for thyrocalcitonin". - Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - 1968, 60, 293-299.

43 - DELLING (G.) - SCHAEFFER (A.) - ZIEGLER (R.)
"The effect of calcitonin on fracture treating and ectopic bone formation". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. Abstracts. London July 21-24 1969.

44 - DUBOIS (R.) - BARAN (D.) - DELCOURT (J.) - LOEB (H.) & CREMER (N.)
"Hypothyroïdie avec condensation osseuse et néphrocalcinose". Acta. Paediat. Belg. - 1966, 20, 5-26.

45 - DUNCAN (T.) - CARE (A.D.)
"The effect of antithyroid drugs on thyrocalcitonin secretion". Brit. J. Surg. - 1967, 54, 196-198.

46 - EATON (R.M.) - MOSS (D.W.)
"Inhibition of the inorganic pyrophosphatase associated with alkaline phosphatase in human tissue extracts". - Biochem. J. 1966, 100, 45.

47 - ENGFELDT (B.) - HJERTQUIST (S.O.)
"The functional relation between the thyroid and parathyroids and the effect of the thyroid on bone tissue". - Acta Endocr. 1954, 15, 109-118.

48 - EPSTEIN (F.H.) - FREEDMAN (L.R.) LEVITIN (H.)
"Hypercalcemia, nephrocalcinosis, and reversible renal insuffisiency associated with hyperthyroidism". - New England J. Med. 1958, 258, 782-785.

49 - FLEISCH (H.) - BISAZ (S.)
"The inhibitory effect of pyrophosphate on calcium oxalate precipitation and its regulation to urodithiasis". - Experientia - 1964, 20, 276-277.

50 - FLEISCH (H.) - MAERKI (J.) - RUSSEL (R.G.G.)
"Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis." - Proc. Soc. Exp. Biol. - 1966, 122, 317-320.

51 - FLEISCH (H.) - NEUMAN (W.F.)
Mechanisms of calcification : role of collagen, polyphosphates and phosphatase." - Amer. J. Physiol. - 1961, 200, 1296-1300.

52 - FLEISCH (H.) - RUSSELL (R.G.G.) - STRAUMANN (F.)
"Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis." - Nature London - 1966, 212, 901-903.

53 - FOSTER (G.V.)
"Thyrocalcitonin : Failure to demonstrate a parathyroid releasing factor". - Nature - 1966, 211, 1319-1320.

54 - FOSTER (G.V.)
"Calcitonin (Thyrocalcitonin) - New England Journal of Medicine 1968, 279, 349-360.

55 - FOSTER (G.V.) - BAGHDIANTZ (A.) - KUMAR (M.A.) - SLACK (E) SOLIMAN (H.A.) - Mac INTYRE (I.)
"Thyroid origin of calcitonin" - Nature London - 1964, 202, 1303-1305.

56 - FOSTER (G.V.) - DOYLE (F.H.) - BORDIER (P.) - MATRAJT (H.) TUN SHOT (S.)
"Roentgenologic and histologic changes in bone produced by thyrocalcitonin". - Amer. J. Med. - 1967, 43, 691-695.

57 - FOSTER (G.V.) - JOPLIN (G.F.) - Mac INTYRE (I.) - MELVIN (K.E.W.) - SLACK (E.)
"Effect of thyrocalcitonin in man". - Lancet - 1966, I, 107-109.

58 - "FOSTER (G.V.) - Mac INTYRE (I.) - PEARSE (A.G.E.)
"Calcitonin production and mitochondrion - rich cells of dog thyroid". - Nature London - 1964, 203, 1029-1030.

59 - FRANZ (J.) - ROSENTHALER (J.) - ZEHNDER (K.) - DOEPFNER (W.) - HAGUENIN (R.) - GUTTMAN (S.)
"Isolierung aminosäurezusammensetzung und tryptischer Abban von Thyrocalcitonin aus Schweinesschilddrüsen." - Helv. Chim. Acta. - 1968, 51, 218-220.

60 - FRIEDLAND (J.A.) - WILLIAMS (G.A.) - BOWSER (E.N.) - HENDERSON (W.J.) - HOFFEINS (E.)
"Effect of hyperthyroidism on intestinal absorption of calcium i in the rat". - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1965, 120, 20-23.

61 - FRIEDMAN (J.) - AU (W.Y.W.) - RAISZ (L.G.)
"Responses of foetal rat bone to thyrocalcitonin in tissue culture". - Endocrinology - 1968, 82, 149-156.

62 - FRIEDMAN (J.) - RAISZ (L.G.)
"Thyrocalcitonin : inhibitor of bone resorption in tissue culture" Science - 1965, 150, 1465-1467.

63 - GABBIANI (G.) - TUCHWEBER (B.) - COTE (G.)
"Action of thyroxine on experimental parathyroid extract over dosage". - Endocr. - 1967, 81, 798-802.

64 - GAILLARD (P.J.)
"Parathyroid gland and bone in vitro". - Schweiz Med. Wschr. - 1957, 87, 447-450.

65 - GAILLARD (P.J.)
"Bone culture studies with thyrocalcitonin". - Proc. Kon. Ned. Akad. Wet. Biol. Med. - 1967, 70, 309-320.

66 - GITTES (R.F.) - IRVIN (G.L.)
"Thyroid and parathyroid roles in hypercalcemia : evidence for thyrocalcitonin releasing factor". - Science - 1965, 148, 1737-1739.

67 - GITTES (R.F.) - IRVIN (G.L.)
"Roles of thyroxine and thyrocalcitonin in the response to hypercalcemia in rats". - Endocr. - 1966, 79, 1033-1039.

68 - GITTES (R.F.) - TOVERUD (R.U.) - COOPER (C.W.)
"Effects of hypercalcemia and hypocalcemia on the thyrocalcitonin content of rat thyroid glands." - Endocr. - 1968, 82, 83-90.

69 - GITTES (R.F.) - WELLS (S.A.)
"Thyrocalcitonin treatment of experimental hyperparathyroidism in rats". - Journal of surgical research. - 1967, 7, 1-7.

70 - GLIMCHER (M.J.) - KRANE (S.M.)
"Studies of the interactions of collagen and phosphates"- I - The nature of inorganic orthophosphate binding". - In Radioisotopes and Bone - Ed. P. LACROISE and A.M. BUDY Blackwell scientific publications. Ltd. Oxford. p. 393 - 1962.

71 - GOLDHABER (P.) - STERN (B.D.) - GLIMCHER (M.J.) - CHAD (J.)
"The effects of parathyroid extract and thyrocalcitonin on bone remodeling in tissue culture". - In : Parathyroid hormone and thyrocalcitonin. (Calcitonin) Ed. by R.V. TALMAGE and F.L. BELANGER - Excerpta medica Amsterdam - 1968.

72 - GRAN (F.C.)
"The retention of parenterally injected calcium in rachitic dogs". Acta. Physiol. Scand. - 1960, 50, 132-139.

73 - GUDMUNDSSON (T.V.) - BYFIELD (P.G.H.) - De BATS (A.) - SLACK (E.) - KATZ (F.E.) - Mac INTYRE (I.)
"Isolation of porcine thyrocalcitonin". - Biochem. J. - 1966, 99, 148-158.

74 - GUDMUNDSSON (T.V.) - BYFIELD (P.G.H.) - GALANTE (L.) Mac INTYRE (I.)
"The purification of calcitonin". - In Calcitonin : Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. (Ed. by S. TAYLOR) Heinemann Medical London - p. 51 - 1968.

75 - GUDMUNDSSON (T.V.) - GALANTE (L.) - HORTON (R.) - MATTHEWS (E.W.) - WOODHOUSE (N.J.Y.) - Mac INTYRE (I.)
"Human plasma calcitonin". - In : Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. - Abstracts. London July 21-24 1969.

76 - GUDMUNDSSON (T.V.) - GALANTE (L.) - WOODHOUSE (N.J.Y.) MATTHEWS (E.W.) - OSAFO (T.O.) - Mac INTYRE (I.) - KENNY (A.D.) - WIGGINS (R.C.)
"Plasma calcitonin in man". - Lancet 1969, 1, 443-446.

77 - GUDMUNDSSON (T.V.) - Mac INTYRE (I.) - SOLIMAN (H.A.)
"The isolation of thyrocalcitonin and a study of its effects in the rats". - Proc. Roy. Soc. Biol. - 1966, 164, 460-477.

78 - GUTMAN (A.B.) - GUTMAN (E.B.)
"A phosphorylase in calcifying cartilage". - Proc. Soc. Exp. Biol. - 1941, 48, 687.

79 - GUTTMAN (S.) - PLESS (J.) - SANDRIN (E.) - JACQUENOUD (P.A.) BOSSERT (H.) - WILLEMS (H.)
"Synthese des thyrocalcitonins". - Helvet. Chim. Acta. - 1968, 51, 1155-1161.

80 - GYORGY (P.)
"Die behandlung und verhutung der rachitis und tetanie". - Ivol. Julius Springer - Berlin - 1929.

81 - HARRISON (H.E.) - HARRISON (H.C.)
"The renal excretion of inorganic phosphate in relation to the action of vitamin D and the parathyroid hormone". - J. Clin. Inv. 1941, 20, 47-55.

82 - HARRISON (H.E.) - HARRISON (H.C.)
"Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium". - Amer. J. Physiol. - 1965, 208, 370-374.

83 - HAWKER (C.D.) - RASMUSSEN (H.) - GLASS (J.)
"Progress on the isolation of porcine thyrocalcitonin". - Amer. J. Med. - 1967, 43, 656-661.

84 - HIRSCH (P.F.)
"Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid extract in thyroparathyroidectomized rats". - Endocr. 1967, 80, 539-541.

85 - HIRSCH (P.F.) - GAUTHIER (G.F.) - MUNSON (P.L.)
"Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting response to parathyroidectomy in rats". Endocr. - 1963, 73, 244-252.

86 - HIRSCH (P.F.) - MUNSON (P.L.)
"Importance of the thyroid gland in prevention of hypercalcemia in rats". - Endocr. - 1966, 79, 655-657.

87 - HIRSCH (P.F.) - WOELKEL (E.F.) - MUNSON (P.L.)
"Thyrocalcitonin : hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland". - Science - 1964, 146, 412-413.

88 - HOLDSWORTH (E.S.)
"Vitamin D_3 and calcium absorption in the chick". - Biochem. J. 1965, 96, 475-483.

89 - HOWLAND (J.) - KRAMER (B.)
"Factors concerned in the calcification of bone". - Trans. Amer. Pediatr. Soc. - 1922, 34, 204.

90 - IBBERTSON (H.K.) - ROCHE (A.M.) - PHYBUS (J.)
"The thyroid and calcium homeostasies in man - evaluation by calcium infusion". - Aust. Ann. Med. - 1967, 16, 121-125.

91 - JACKSON (C.E.) - WEBSLER (J.S.) - TALBERT (P.C.) - CAYLOR (H.D.)
"Concomitant hyperparathyroidism as a cause of the hypercalcemia associated with hyperthyroidism." - Ann. Int. Med. - 1961. 54, 992-998.

92 - JEFFRAY (H.) - BAYNE
"Bone resorption and ^{45}calcium turnover in growing rats". - Amer. J. Physiol. - 1961, 200, 335.

93 - JOB (J.C.) - MILHAUD (G.) - ANTENER (I.) - ROSSIER (A.)
"Les anomalies du métabolisme calcique chez les enfants hypothyroïdiens". - Sem. Hop. Ann. Pediatr. Fr. - 1967, 43, 2412-2417.

94 - JOB (J.C.) - MILHAUD (G.) - ROSSIER (A.)
"Effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine chez l'enfant normal et l'enfant hypothyroïdien". - Ped. Res. - 1967, I, 271-276.

95 - JOB (J.C.) - RIBIERRE (M.) - SADOUAL (J.)
"Hypercalcémie, hypercalciurie et diminution du pouvoir concentrateur du rein au cours du traitement de l'hypothyroïdie congénitale". - Arch. Fr. Ped. - 1963, 20, 1033-1050.

96 - JOHNSTON (C.C.) - DEISS (W.P. jr).
"An inhibitory effect of thyrocalcitonin on calcium release in vivo and on bone metabolism in vitro". - Endocr. - 1966, 78, 1139-1143.

97 - JOWSEY (J.) - DETENBECK (L.C.)
"Importance of thyroid hormones in bone metabolism and calcium homeostasis". - Endocr. - 1969, 85, 87-95.

98 - KAHNT (F.W.) - RIWIKER (B.) - Mac INTYRE (I.) - NEHER (R.)
"Thyrocalcitonin I : Isolierung und charakterisierung wirksamer peptide aus Schweines childdrüsen". - Helv. Chim. Acta. 1968, 51, 214-217.

99 - KENNY (A.D.) - HEISKELL (C.A.)
"Effect on crude thyrocalcitonin on calcium and phosphorus metabolism in rats". - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1965, 120, 269-271.

100 - KEYNES (W.M.) - JEWLL (P.) - TILL (A.S.)
"ACTH and calcitonin producing medullary carcinoma of the thyroid gland". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. - Abstracts London July 21-24 1969.

101 - KLEEMAN (C.R.) - BERNSTEIN (D.) - ROCKNEY (R.) - DOWLING (J.T.) - MAXWELL (M.H.)
"Studies on the renal clearance of diffusible calcium and the role of the parathyroid glands in its regulation : In Greepro, Talmage (Ed.) - The parathyroids ; Thomas, Springfield p. 353, 1961.

102 - KLEIN (D.C.) - TALMAGE (R.V.)
"Evidence for secretion of calcitonin at normal and subnormal plasma calcium levels". - Endocr. - 1968, 82, 132-136.

103 - KLOTZ (H.P.)
"Quelques tests dynamiques dans l'exploration du métabolisme calcique". - La revue de médecine - Avril 1968. 767-772.

104 - KLOTZ (H.P.) - BLAHOS (J.) - DELORME (M.L.) - KANOVITCH (D.)
"Troubles du métabolisme calcique dans les affections thyroïdiennes". - Ann. Endocr. - 1968, 29, n° 5, 624-645.

105 - KODICEK (E.)
"Metabolic studies on vitamin D." - In Wolstenholme and O' Connor (Editors) - 1956, 161-172.

106 - KRACHT (J.) - HACHMEISTER (U.) - BREUSTEDT (H.J.)- LENKE (M.)
"Immunohistological studies on thyrocalcitonin in "C" cells."- Endocr. - 1968, 52, 395-401.

107 - KRANE (S.M.) - BROWNELL (G.L.) - STANBURY (J.B.) - CORRIGAN (H.)
"The effect of thyroid discase on calcium metabolism in man". - J. Clin. Invest. - 1956, 35, 874-887.

108 - KRANE (S.M.) - GLIMCHER (M.J.)
"Transphospharylation from nucleoside di- and tri phosphates by apatite cristals". - J. Biol. Chem. - 1962, 237, 2991-2998.

109, - KUMAR (M.A.) - SLACK (E.) - EDWARDS (A.) - SOLIMAN (H.A.) BAGHDIANTZ (A.) - FOSTER (G.V.) - Mac INTYRE (I.)
"Biological assay for calcitonin". - J. Endocr. - 1965, 33, 469-475.

110 - KUMAR (M.A.) - STURTRIDGE (W.C.) - JOWSEY (J.) - WASE (W.A.)
"Chronic calcitonin deficiency ?" - In : Calcitonin : Proceedings of the Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells . - London 17-20 July 1967, Ed. by HEINEMANN p. 322-328.

111 - LAMBERTZ (J.) - JOB (J.C.) - MILHAUD (G.)
"Effets de la thyrocalcitonine chez l'enfant normal et dans les affections thyroïdiennes de l'enfant". - Ann. d'Endocr. - 1969, Tome 30 n° 5, 704-713.

112 - LOGAN (M.A.) - CHRISTENSEN (W.R.) - KIRKLIN (J.W.)
"Thyroid and parathyroid hormone effects on calcium and phosphorus metabolism". - Am. J. Physiol. - 1941, 135, 419.

113 - LOWE (C.E.) - BIRD (E.D.) - THOMAS (W.C.)
"Hypercalcemia in myxoedema". - J. Clin. Endocr. - 1962, 22, 261-267.

114 - Mac INTYRE (I.) - PARSONS (J.A.) - ROBINSON (C.J.)
"Effect of thyrocalcitonin on blood bone calcium equilibrium in perfused cat tibia". - J. Physiol. London - 1967, 191, 393-405.

115 - Mac LEAN (F.C.)
"Activated sterols in the treatment of parathyroid insufficiency". J. Amer. Med. Ass. - 1941, 117, 609-619.

116 - Mac LEAN (F.) - URIST (M.R.)
"Bone - An introduction to the physiology of skeletal tissue". - I vol. The university of Chicago press, Chicago 1955.

117 - MARSHALL (J.H.)
In "Bone as a tissue". Edited by K. RODAHL.

118 - MARTIN (T.J.) - HARRIS (G.S.) - MELICK (R.A.) - SALLIS (J.D.) De LUISE (M.)
"Effects of calcitonin on glycosamino glycan synthesis and sulfate utilization in vivo". - Proceedings of Symposium on Thyrocalcitonin and "C" cells . Abstrats. London July 21-24 1969.

119 - MATHIEU (H.) - HABIB (R.) - CUISINIER (P.) - MULLER (P.) ROYER (P.)
"Nephrocalcinose du rat éthyroïdé à la naissance par l'^{131}I." - Rev. Fr. Et. Clin. Biol. - 1961, 6, 657-669.

120 - MATRAJT (H.) - BORDIER (Ph.) - TUN CHOT (S.) - HIOCO (D.) - FOSTER (G.V.) - DOYLE (F.H.)
"Histological changes produced by calcitonin". - In Calcitonin Proceedings of the Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. Ed. by S. TAYLOR - Heinemann Medical London - p. 338-346, 1968.

121 - MATSUZAWA (T.) - KUROSUMI (K.)
"Morphological changes in parafollicular cells of rat thyroid glands after administration of calcium shown by electron microscopy". - Nature - 1967, 213, 927.

122 - MAZZUOLI (G.F.) - COEN (G.) - ANTONOZZI (I.)
"Longterm observation of the effect of thyroidectomy in patients with elevated thyroid calcitonin content". - In calcitonin : Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells". - Ed. by S. TAYLOR - Heinemann Medical London - p. 364-372. 1968.

123 - MEGEVAND (A.) - MATHIEU (H.) - ROYER (P.)
"Anomalies squelettiques et troubles du métabolisme du calcium dans les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant". - Congrès Ass. Ped. Langue Française - Genèse (Karger - Bâle/New-York) - Vol. I, 205-248, 1961.

124 - MELVIN (K.E.W.) - TASHJIAN (A.H.jr)
"Syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of thyroid". - Proc. Nat. Acad. Sci. - 1968, 59, 1216-1222.

125 - MELVIN (K.E.W.) - TASHJIAN (A.Hjr.)
"Medullary carcinoma of the thyroid : stimulation of calcitonin secretion by glucagon and calcium". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells - Abstracts - London July 21-24, 1969.

126 - MILHAUD (G.) - LI TSIEN MING - MOHSEN (S.) - MOUKHTAR (M.S.)
"Synergie et antogonisme de la thyroxine, de la parathormone et de la thyrocalcitonine sur la calcémie et la phosphatémie". - C.R. Acad. Sci. Paris - 1967, 264, 846, 849.

127 - MILHAUD (G.) - MOUKHTAR (M.S.)
"Hypophysectomie et thyrocalcitonine". - C.R. Acad. Sci. Paris. - 1965, 260, 3179-3182.

128 - MILHAUD (G.) - MOUKHTAR (M.S.) - CHERIAN (G.) - PERAULT-STAUB (A.M.)
"Effets de l'administration de calcitonine sur les principaux paramètres du métabolisme du calcium du rat normal et du rat thyroparathyroïdectomisé". - C.R. Acad. Sci. Paris - 1966, 262, 511-514.

129 - MILHAUD (G.) - PERAULT STAUB (A.M.)
"Surcharge en calcium, thyrocalcitonine et catabolisme osseux". C.R. Acad. Sci Paris - 1968, 266, 1410-1413.

130 - MILHAUD (G.) - PERAULT STAUB (A.M.) - MOUKHTAR (M.S.)
"Etude du mécanisme d'action de la calcitonine". - C.R. Acad. Sci. Paris. - 1965, 261, 813-816.

131 - MILHAUD (G.) - REMAGEN (W.) - GOMES DE MATOS - AUBERT (J.P.)
"Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide du ^{45}Ca". I - Le rachitisme expérimental Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 1960, V, 254-261.

132 - MILHAUD (G.) - TUBIANA (M.) - PARMENTIER (C.) - COUTRIS (G.)
"Epithélioma de la thyroïde secrétant de la thyrocalcitonine". - C.R. Acad. Sci. Paris - 1968, 261, 608-610.

133 - MITTLEMAN (R.) - CHAUSMER (A.) - BELLAVIA (J.) WALLACH (S.)
"Thyrocalcitonin activity in hypercalcemia produced by calcium salts, parathyroid hormone and vitamin D." - Endocr., 1967, 81 599-604

134 - MORRII (H.) - TALMAGE (R.V.)
"Effect of iodide deficiency on thyrocalcitonin secretion". - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122, 382-384.

135 - MUNSON (P.L.) - HIRSCH (P.F.) - TASHJIAN (A.H. jr) - ALLA-POULOS (M.A.)
"Calcitonin and thyrocalcitonin : Evaluation of hypocalcemie factors In "Methods in drug evaluation". Proceedings of the International Symposium Held in Milano 20 - 23 Sept. 1965. Ed. by P. MANTE-GAZZA and F. PICCININI. Amsterdam E The Netherlands ; North Holland Pub. Co. - 1966, pp. 467-480.

136 - NAYLOR (J.M.)
"A case of hypothyroidism with nephrocalcinosis". - Arch. Dis. Child. - 1955, 30, 165-168.

137 - NEHER (R.) - RINIKER (B.) - ZUBER (H.) - RITTEL (W.) - KAHNT (F.W.)
"Thyrocalcitonin II - Struktur von α thyrocalcitonin". - Helv. Chim. Acta. - 1968, 51, 917-92[illegible].

138 - NEUMAN (W.F.) - FIRSCHIEN (H.) - CHEN (P.S.) - MULRYAN (B.J.) (B.J.) - DISTEFANO (V.)
"On the mechanism of action of parathormone". - J. Amer. Chem Soc. - 1956, 78, 3863-3864.

139 - NEUMAN (W.F.) - NEUMAN (M.W.)
"The chemicals dynamics of bone mineral". - Chicago Univ. Press. Chicago 1958.

140 - NICHOLS (G.)
"The signifance of collagenase activity in human bone". - IV° Symposium européen des tissus calcifiés p. 114 Ed. Gaillard P.J Van Den Hoff A, Steendijk R. - Excerpta medica foundation Amsterdam - 1966.

141 - NISBET (J.) - NORDIN (B.E.C.)
In : Calcitonin Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. Ed. by S. TAYLOR. Heinemann Medical London. pp. 230-237, 1968.

142 - NORISS (E.H.)
"Collective Review Parathyroid adenoma ; study of 322 cases". - Int. Abstr. Surg. - 1947, 84, 1-41.

143 - O'RIORDAN (J.L.H.) - AURBACH (G.D.)
"Mode of action of thyrocalcitonin". - Endocr., 1968, 82, 377-383.

144 - OWMAN (C.) - SUNDLER (F.)
"Amine mechanisms in parafollicular cells". - In Calcitonin : Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. (Ed. by S. TAYLOR) - Heinemann Medical London 1968.

145 - PAK (C.Y.C.) - RUSKIN (B.) - CASPER (A.)
"Renal effects of thyrocalcitonin". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. Abstracts - London, July 21-24 1969.

146 - PALMIERI (G.M.A.) - THOMPSON (J.S.) - ELIEL (L.P.)
"Modifications of plasma magnesium by thyrocalcitonin, parathyroid extract and cortisone." - Endocr. 1969, 84, 1509-1511.

147 - PARKINSON (D.K.) - RADDE (I.C.)
"Calcitonin action on membrane ATP ase. A hypothesis". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells. Abstracts London July 21-24 1969.

148 - PEARSE (A.G.E.)
"The cytochemistry of the thyroid "C" cells and their relationship to calcitonin". - Proc. Roy. Soc. Biol. - 1966, 164, 478-487

149 - PEARSE (A.G.E.)
„5 Hydroxytryptophan uptake by dog thyroid "C" cells and its possible significance in polypeptide hormone production". - Nature London, 211, 598-600 - 1966.

150 - PECHET (M.) - BOBADILLA (E.) - CARROL (E.L.) - HESSE (R.H.)
"Regulation of bone resorption and formation. Influences of thyrocalcitonin, neutral phosphate and vitamin D_3". - Amer. J. Med. - 1967, 43, 696-710.

151 - POTTS (J.T.) - AURBACH (G.D.)
"The chemistry of parathyroid hormone in Gaillard and Cie 1965, 53-68.

152 - POTTS (J.T.) - NIALL (H.D.) - KEUTMANN (H.T.) - BREWER ((H.B. jr) DEFTOS (L.J.)
"Amine acid sequence of porcine thyrocalcitonin". - Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - 1968, 59, 1321-1328.

153 - POTTS (J.T. jr) - REISFELD (R.A.) - HIRSCH (P.F.) - WASTHED (A.B.) - MUNSON (P.L.)
"Purification and chemical properties of porcine thyrocalcitonin". In Calcitonin : Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells Ed. By. S. TAYLOR - Heinemann Medical London - 1968, pp. 66-73.

154 - PUTTER (I.) - KACZKA (E.A) - HARMAN (R.E.) - RICKES (E.L.) KEMPF (A.J.) - CHAIET (L.) - ROTHROCK (J.W.) - WASE (A.W) - WOLF (F.J.)
"The isolation and the properties of thyrocalcitonin". J. Amer. Chem. Soc. - 1967, 89, 5301-5302.

155 - RAISZ (L.G.)
"Bone resorption in tissue culture factors influencing the response to parathyroid hormone". - J. Clin. Invest. - 1965, 44, 103-116.

156 - RAISZ (L.C.) - BRAND (J.S.) - AU (W.Y.W.) - NIEMANN (I.)
"Interactions of parathormone and thyrocalcitonin on bone resorption in tissue culture". " In Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (Calcitonin Ed. by R.V. TALMAGE and L.F. BELANGER) Excerpta Medica Amsterdam - 1968.

157 - RASMUSSEN (H.)
"The influence of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine." - Endocr. 1959, 65, 517-519.

158 - RASMUSSEN (H.) - CRAIG (L.C.)
"Parathyroid hormone - The parathyroid polypeptides". - Recent. Prog. Hormone Res. - 1962, 18, 269-295.

159 - RINIKER (B.) - BRUGGER (M.) - KAMBER (B.) - RITTEL (W.) SIEBER (P.) - NEHER (R.)
"Structure and synthesis of human calcitonin M." - Biochem. J. 1969, 111, 14

160 - RITTEL (W.) - BRUGGER (M.) - KAMBER (B.) - RINIKER (B.) SIEBER (P.)
"Thyrocalcitonin III - Die synthese des α thyrocalcitonins". - Helv. Chim. Acta. - 1968, 51, 924-928.

161 - ROBERTSON (D.R.)
"The ultimobranchial body in "Rana pipiens". IX Effets of extirpation and transplantation on urinary calcium excretion". - Endocr. - 1969, 84, 1174-1178.

162 - ROBERTSON (D.R.)
"The role of the amphibian ultimobranchial gland on sites of calcium mobilisation". - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and "C" cells - Abstracts - London July 21-24 1969.

163 - ROBERTSON (J.D.)
"Calcium and phosphorus excretion in thyrotoxicosis and myxœdema". - Lancet. 1942, I, 672 - 676.

164 - ROBINSON (C.J.) - MARTIN (T.J.) - Mac INTYRE (I.)
"Phosphaturic effect of thyrocalcitonin". - Lancet - 1966, 2, 83-84.

165 - ROBINSON (C.J.) - MARTIN (T.J.) - MATTHEWS (E.W.) - Mac INTYRE (I.)
Mode of action of thyrocalcitonin". - J. Endocr. - 1967, 39, 71-79.

166 - ROBISON (R.) - ROSENHEIM (A.)
"The possible significance of hexose phosphories esters in ossification". - Biochem. J. - 1923, 17, 286-293.

167 - RONA (P.) - TAKAHASHI (D.)
"Beitrag zur Frage nach dem Verhalten des calciums im Serum". - Biochem. Z-1960, 49, 370-380.

168 - ROYER (P.) - LESTRADET (H.) - HABIB (R.)
"Les hypercalcémies et les néphrocalcinoses au cours du myxœdème congénital". - Arch. Fr. Ped. - 1958, 15, 896-919

169 - ROYER (P.) - MATHIEU (H.)
"Métabolisme du calcium dans l'insuffisance thyroïdienne humaine et expérimentale". - Path. et Biol. - 1962, 10, 1035-1045.

170 - RUSSEL (R.C.G.) - FLEISCH (H.)
"The renal effects of thyrocalcitonin". - Calcitonin : Proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. Ed. by S. TAYLOR - Heinemann Medical London - 1968, P. 297.

171 - SELYE (H.)
"On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol". - Endocr. 1932, 16, 547.

172 - SHACHTER (D.) - KIMBERG (D.) - SCHENKER (D.)
"Active transport of calcium by intestin. Action and bio-assay of vitamin D". - Amer. J. Phys. - 1961, 200, 1263-1271.

173 - SCHACHTER (D.) - KOMARSKI (S.) - FINKELSTEIN (J.D.) - WANG (R.I.)
"Tissue concentration differences during active transport of calcium by intestine". - Amer. J. Physiol. - 1966, 200, 1263-1271.

174 - SHERWOOD (L.M.)
"Relative importance of parathyroid hormone and thyrocalcitonin in calcium homeostasies". - New Eng. J. Med. - 1968, 278, 663-670.

175 - SMITH (R.N.) - LALJEE (H.C.)
"Thyrocalcitonin deficiency after treatment of thyroid disorders by surgery or radioiodine". - Brit. Med. J. - 1967, 4, 589-591.

176 - SOLCIA (E.) - SAMPIETRO (R.)
"New methods for staining secretory granules and 5-hydroxy-tryptamine in the thyroid "C" cells." - In Calcitonin : Symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. (Ed. by S. TAYLOR) Heinemann Medical London 1968.

177 - SOLIMAN (H.A.) - ROBINSON (C.J.) - FOSTER (G.V.) - Mac INTYRE (I.)
"Mode of action of calcitonin". - In Fleisch H. - Blackwood H.J.J. and Owen M. Editors. "Calcified tissues" Berlin Springer-Verlag p. 242 1966.

178 - STURTRIDGE (W.C.) - KUMAR (M.A.)
"Assay of calcitonin in human plasma." - Lancet, 1968, 1, 725-726.

179 - TALMAGE (R.V.) - KENNEDY (J.W.)
"Influence of the thyroid on the response of rats to administered calcitonins ". - Endocr. 1969 , 84, 1026-1031.

180 - TALMAGE (R.V.) - NEUENSCHWANDER (J.) - KRAINTZ (L.)
"Evidence for the existence of thyrocalcitonin in the rat". - Endocr. - 1965, 76, 103-107.

181 - TALMAGE (R.V.) - NEUENSCHWANDER (J.) - MINKIN (C.)
"Influence of the thyroid on calcium and phosphate concentrations in extracellular fluid compartments". - Endocr. - 1969, 84, 1016-1025.

182 - TALMAGE (R.V.) - TOFT (R.J.) - BUCHANAN (G.D.)
"Relationship of the parathyroids to bone phosphorus". - Endocr. - 1959, 65, 1-6.

183 - TASHJIAN (A.H.J.)
"Immuno-assay of calcitonin. I : the méthod and its serological specificity." - Endocr. - 1969, 84, 140-148.

184 - TASHJIAN (A.H. jr).
"Homeostasis of plasma calcium : Effects of actinomycin D parathyroidectomy and thyrocalcitonin". - Endocr. 1965, 77, 375-381.

185 - TASHJIAN (A.H. jr) - FRANTZ (A.G.) - LEE (J.B.)
"Pseudohypoparathyroidism : Assays of parathyroid hormone and thyrocalcitonin". - Proc. Nat. Acad. Sci. - 1966, 56, 1138-1142.

186 - TASHJIAN (A.H.) - LEVINE (L.) - MUNSON (P.L.)
"Immunochemical identification of parathyroid hormone in none parathyroid neoplasms associated with hypercalcaemia". J. Exp. Med. - 1964, 119, 467-484.

187 - TASHJIAN (A.H. jr) - VOELKEL (E.F.)
"Decreased thyrocalcitonin in thyroid glands from patients with hyperparathyroidism". - J. Clin. Endocr. and Metab. 1967, 27, 1353-1357.

188 - TELFER (S.V.)
Quart. J. Med. 20, 1926.

189 - TENENHOUSE (A.) - ARNAUD (C.) - RASMUSSEN (H.)
"The isolation and characterization of thyrocalcitonin". - Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - 1965, 53, 818-822.

190 - TORSTI (P.) - LAMBERG (B.A.)
" Coexisting hyperthyroidism and hyperparathyroidism". Acta Med. Scand. - 1963, 174, 115- 122.

191 - TOVERUD (S.U.) - GITTES (R.F.) - MUNSON (P.L.)
"Thyroid and parathyroid glands in recovery from hypercalcemia". - Fed. Proc. - 1966, 25, 347.

192 - WALLACH (S.) - CHAUSMER (A.) - MITTLEMAN (R.) - DIMICH (A.
"In vivo inhibition of bone resorption by thyrocalcitonin". Endocr. - 1967, 80, 61-64.

193 - WASE (A.W.) - SOLEWSKI (J.) - RICKES (E.) - SEIDENBERG (J.)
"Action of thyrocalcitonin on bone". - Nature - London, 1967, 214, (388-389).

194 - WASSERMAN (R.H.) - TAYLOR (A.N.) - KALLFELZ (F.A.)
"Vitamin D and transfer of plasma calcium to intestinal lumen in chicks and rats". - Amer. J. Physiol. 211, 419-423,1967

195 - WEIKEL (J.H.) - NEUMAN (W.F.)
"Incorporation of dictary radiocalcium into skeleton of rats". Metabolism - 1961, 1, 83.

196 - WELLS (H.)) LLOYD (W.)
"Hypocalcemic effet of Imidazole in rats". - Endocr. 1965, 83, 521-529.

197 - WELLS (H.) - LLOYD (W.)
"Inhibition of the hypocalcemic action of thyrocalcitonin by theophyllin and isoproterenol". - Endocr. 1968, 82, 468-474.

198 - WOODHOUSE (N.J.Y.) - JOPLIN (G.F.) - REINER (M.) - KALU (D.) - Mac INTYRE (I.)
"The effect of calcitonin in man." - Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and the "C" cells. Abstracts. July 21-24 1969.

199 - YASUMURA (S.) - BURK (M.) - MITTLEMAN (R.) - WALLACH (S.)
"Thyroidal content of thyrocalcitonin in hypothyroid and hyperthyroid rats."- Endocr. 1967, 61, 256-260.

0

0 0